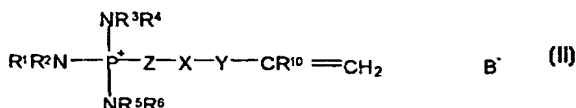




**PCT**  
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro  
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> : <b>A61K 31/80</b></p>	<p><b>A1</b></p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 99/22745</b></p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: <b>14. Mai 1999 (14.05.99)</b></p>		
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none; vertical-align: top;"> <p>(21) Internationales Aktenzeichen: <b>PCT/EP98/06820</b></p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: <b>28. Oktober 1998 (28.10.98)</b></p> <p>(30) Prioritätsdaten: <b>197 48 659.2      4. November 1997 (04.11.97)      DE</b></p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): <b>AVENTIS RESEARCH &amp; TECHNOLOGIES GMBH &amp; CO. KG [DE/DE]; D-65926 Frankfurt am Main (DE).</b></p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): <b>LINKIES, Adolf, Heinz [DE/DE]; Textorstrasse 103, D-60596 Frankfurt am Main (DE). PASENOK, Sergej [DE/DE]; Am Flachsland 56, D-65779 Kelkheim (UA).</b></p> </td> <td style="width: 50%; border: none; vertical-align: top;"> <p>(81) Bestimmungsstaaten: <b>AU, BR, CA, CN, CZ, HU, JP, KR, MX, PL, RU, SK, TR, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</b></p> <p><b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p> </td> </tr> </table>			<p>(21) Internationales Aktenzeichen: <b>PCT/EP98/06820</b></p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: <b>28. Oktober 1998 (28.10.98)</b></p> <p>(30) Prioritätsdaten: <b>197 48 659.2      4. November 1997 (04.11.97)      DE</b></p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): <b>AVENTIS RESEARCH &amp; TECHNOLOGIES GMBH &amp; CO. KG [DE/DE]; D-65926 Frankfurt am Main (DE).</b></p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): <b>LINKIES, Adolf, Heinz [DE/DE]; Textorstrasse 103, D-60596 Frankfurt am Main (DE). PASENOK, Sergej [DE/DE]; Am Flachsland 56, D-65779 Kelkheim (UA).</b></p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: <b>AU, BR, CA, CN, CZ, HU, JP, KR, MX, PL, RU, SK, TR, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</b></p> <p><b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: <b>PCT/EP98/06820</b></p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: <b>28. Oktober 1998 (28.10.98)</b></p> <p>(30) Prioritätsdaten: <b>197 48 659.2      4. November 1997 (04.11.97)      DE</b></p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): <b>AVENTIS RESEARCH &amp; TECHNOLOGIES GMBH &amp; CO. KG [DE/DE]; D-65926 Frankfurt am Main (DE).</b></p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): <b>LINKIES, Adolf, Heinz [DE/DE]; Textorstrasse 103, D-60596 Frankfurt am Main (DE). PASENOK, Sergej [DE/DE]; Am Flachsland 56, D-65779 Kelkheim (UA).</b></p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: <b>AU, BR, CA, CN, CZ, HU, JP, KR, MX, PL, RU, SK, TR, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</b></p> <p><b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>			
<p>(54) Title: <b>CROSS-LINKED COPOLYMERS CONTAINING AMINOPHOSPHONIUM GROUPS FOR MEDICAL APPLICATIONS</b></p> <p>(54) Bezeichnung: <b>AMINOPHOSPHONIUMGRUPPEN ENTHALTENDE VERNETZTE COPOLYMERE FÜR MEDIZINISCHE VERWENDUNGEN</b></p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention relates to copolymers used to produce pharmaceutical compositions, wherein said copolymers are made up of monomer base units A1,A2,A3 amounting to 100 wt. %, whereby a1: 5-97 wt. % is made up of monofunctional unit A1 of general formula (II) where R<sup>1</sup>-R<sup>6</sup> mean independently of each other hydrogen, C<sub>1-12</sub>-alkyl, C<sub>2-12</sub>-alkenyl, C<sub>4-8</sub>-cycloalkyl, C<sub>6-12</sub>-aryl, or R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> and R<sup>6</sup> mean independently from each other and together C<sub>3-7</sub>-alkylene, which can be interrupted by -O-, -NH- or -N(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-, Z = NH, N(C<sub>1-20</sub>-alkyl), CH<sub>2</sub> or CH(C<sub>1-20</sub>-alkyl), X means straight chain or branched C<sub>1-30</sub>-alkylene, whereby one or several hydrogen atoms can be replaced by halogen which can be interrupted by 1-3 indirectly juxtaposed radicals -O-, -S-, -COO-, -O-CO-, -NH-, -NR<sup>7</sup>-, -NH-CO-, -NR<sup>7</sup>-CO-, -CO-NR<sup>7</sup>-, -CO-NH-, -NH-CO-NH-, -O-CO-NH-, -NH-CO-O-, -N<sup>+</sup>R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>-B<sup>-</sup>, -P<sup>+</sup>R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>R<sup>9</sup>R<sup>9a</sup>-B<sup>-</sup>, with R<sup>7</sup>-R<sup>9a</sup> independently from each other C<sub>1-6</sub>-alkyl, -COC- or -CH=CH-, phenylene, cyclohexylene, cyclopentylene, which can be substituted, B<sup>-</sup> represents the anion of an acid, -Y- is a single bond, -O-, -COO-, -O-CO-, -NH-CO-, -CO-NR<sup>7</sup>-, -CO-NH-, -NR<sup>7</sup>-CO-, -NH-CO-NH-, -O-CO-NH-, -NH-, NR<sup>7</sup>- with R<sup>7</sup> C<sub>1-16</sub>-alkyl or phenylene, cyclohexylene, cyclopentylene which can be substituted, R<sup>10</sup>= hydrogen or C<sub>1-4</sub>-alkyl; a2: 0-95 wt. % difunctional base units A2 with a structure similar to A1 and a3: 0-92 wt. % of one or several copolymerisable base units A3.</p>				



## (57) Zusammenfassung

Copolymere aus den monomeren Grundbausteinen A1, A2 und A3, deren Menge insgesamt 100 Gew.-% ergibt, a1: 5 bis 97 Gew.-% monofunktionellen Grundbausteinen A1 der allgemeinen Formel (II), in der R<sup>1</sup> bis R<sup>6</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff, C<sub>1-12</sub>-Alkyl, C<sub>2-12</sub>-Alkenyl, C<sub>4-8</sub>-Cycloalkyl, C<sub>6-12</sub>-Aryl, C<sub>7-13</sub>-Aralkyl, oder R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> unabhängig voneinander zusammen C<sub>3-7</sub>-Alkylen, das durch -O-, -NH- oder -N(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)- unterbrochen sein kann, Z NH, N(C<sub>1-20</sub>-Alkyl), CH<sub>2</sub> oder CH(C<sub>1-20</sub>-Alkyl), X geradkettiges oder verzweigtes C<sub>1-30</sub>-Alkylen, bei dem ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Halogen ersetzt sein können, das durch 1 bis 3 nicht unmittelbar benachbarte Reste -O-, -S-, -COO-, -O-CO-, -NH-, -NR<sup>7</sup>-, -NH-CO-, -NR<sup>7</sup>-CO-, -CO-NR<sup>7</sup>-, -CO-NH-, -NH-CO-NH-, -O-CO-NH-, -NH-CO-O-, -N<sup>+</sup>R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>-B<sup>-</sup>, -P<sup>+</sup>R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>R<sup>9</sup>R<sup>9a</sup>-B<sup>-</sup> mit R<sup>7</sup> bis R<sup>9a</sup> unabhängig voneinander C<sub>1-6</sub>-Alkyl, -C≡C- oder -CH=CH-, Phenylen, Cyclohexylen, Cyclopentylen, die substituiert sein können, unterbrochen sein kann, B<sup>-</sup> das Anion einer Säure, -Y- eine Einfachbindung, -O-, -COO-, -O-CO-, -NH-CO-, -CO-NR<sup>7</sup>-, -CO-NH-, -NR<sup>7</sup>-CO-, -NH-CO-NH-, -O-CO-NH-, -NH-, -NR<sup>7</sup>- mit R<sup>7</sup> C<sub>1-16</sub>-Alkyl oder Phenylen, Cyclohexylen, Cyclopentylen, die substituiert sein können, R<sup>10</sup> Wasserstoff oder C<sup>1-4</sup>-Alkyl bedeuten, a2: 0 bis 95 Gew.-% difunktionellen Grundbausteinen A2 mit ähnlichem Aufbau wie A1 und a3: 0 bis 92 Gew.-% von einem oder mehreren copolymerisierbaren Grundbausteinen A3 werden zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen verwendet.

## LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

## Beschreibung

5 Aminophosphoniumgruppen enthaltende vernetzte Copolymere für medizinische Verwendungen

Die Erfindung betrifft die Verwendung Aminophosphoniumgruppen enthaltender Copolymere und diese enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen. Die  
10 Copolymere zeichnen sich dabei durch eine Gallensäure-Adsorberwirkung aus.

Gallensäuren bzw. deren Salze sind natürliche Detergentien und haben eine wichtige physiologische Funktion bei der Fettverdauung und bei der Fettresorption. Als End-  
15 produkte des Cholesterinstoffwechsels werden sie in der Leber synthetisiert, in der Gallenblase gespeichert und von dort als Bestandteile der Galle in den Darm abgegeben, wo sie ihre physiologische Wirkung entfalten. Der größte Teil (ca. 85-90%) der sezernierten Gallensäuren (ca. 16 g/Tag) wird über den enterohepatischen Kreislauf vorzugsweise im terminalen Ileum wieder von der Darmwand resorbiert und in die  
20 Leber zurücktransportiert, also recycelt. Nur 10-15 % der Gallensäuren werden mit den Faeces ausgeschieden. In der Leber kann über ein Regelkreissystem eine Verringerung der Gallensäuremenge durch Nachsynthese von Gallensäuren aus Cholesterin bis zu einem gewissen Grad ausgeglichen werden. Eine Verringerung des Lebercholesterinspiegels führt zur Steigerung der Aufnahme von Cholesterin aus dem Blutserum und senkt somit den Cholesterinspiegel im Blutserum. Letztlich kann also  
25 durch eine Unterbindung der Gallensäure-rückresorption durch geeignete Inhibitoren oder Gallensäureadsorber im Darm der enterohepatische Kreislauf unterbrochen und infolgedessen der Serumcholesterinspiegel im Blut gesenkt werden. Ein zu hoher

Serumcholesterinspiegel gilt in der Medizin als bedenklich, weil er zu Atherosklerose  
30 führt und damit das Herzinfarkttrisiko steigt.

Es gibt viele Therapieansätze zur Behandlung der sogenannten Hypercholesterinämie. Einer dieser Ansätze ist die Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs. Mit diesem Ansatz können ferner alle Krankheiten therapiert werden, bei denen eine  
35 Inhibierung der Gallensäurerückresorption im Dünndarm wünschenswert erscheint. Zur

Bindung von Gallensäuren werden seit geraumer Zeit nicht resorbierbare Polymere therapeutisch genutzt. Insbesondere werden hierzu unlösliche zumeist vernetzte Polymere eingesetzt, die quaternisierte Stickstoffzentren enthalten. Polymere mit quaternisierten Phosphorzentren sind ebenfalls beschrieben. Derartige Verbindungen wirken ähnlich wie Anionenaustauscher. Sie binden einen Teil der im Darm vor-

5 kommenden Gallensäureanionen über vorwiegend ionische Wechselwirkungen und transportieren sie aus dem Darm ab.

In der US 5,427,777 sind beispielsweise verträgliche polymere Phosphoniumsalze beschrieben, in denen quaternisierte Phosphorzentren in einer Polymermatrix vorliegen. Die Phosphoratome sind an vier Alkylgruppen gebunden und durch Gegen-

10 ionen neutralisiert. Als Anwendung wird die Behandlung von Hypercholesterinämie vorgeschlagen.

In der JP-A 56/122 803 sind Anionenaustauscherharze auf der Basis von Polyvinylchlorid beschrieben. Polyvinylchlorid wird mit Natriumazid und sodann mit einem Phosphin umgesetzt, so daß im Produkt Phosphiniminstrukturen vorliegen.

15

Serum-Cholesterinspiegel senkende Copolymere von Diethylentriamin und 1-Chlor-2,3-epoxypropan werden unter der Bezeichnung Colestipol vertrieben.

20

Das Chlorid eines quartäre Ammoniumgruppen enthaltenden Styrol-Divinylbenzol-Copolymerisats, das als Anionenaustauscher zur Bindung von Gallensäuren bei Gallenstauung und Hypercholesterinämie wirksam ist, wird unter der Bezeichnung Cholestyramin vertrieben.

25

Die bekannten Verbindungen weisen Nachteile auf, die ihren Einsatz in der Therapie erschweren. Sie müssen in einer hohen Dosierung von etwa 10 bis 30 g pro Tag angewendet werden aufgrund der geringen Bindungsrate bzw. einer teilweisen Wieder-

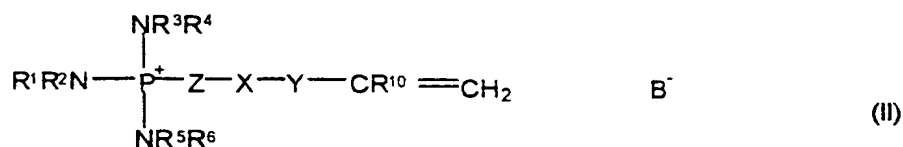
30 freisetzung der adsorbierten Gallensäuren im isotonen Darmmedium. Zudem weisen sie häufig einen fischartigen Geruch und einen sandartigen unangenehmen Geschmack verbunden mit einer sandigen Konsistenz auf. Teilweise müssen mehr als 50 Gew.-% des eingesetzten Arzneimittels an geschmacks- und geruchsverbessernden

Additiven zugesetzt werden. Hierdurch wird wiederum die Tagesdosis des Adsorbermedikaments erhöht.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung von Polymeren, die gegenüber den bekannten Mitteln verbesserte Eigenschaften bei der Behandlung von Hypercholesterinämie aufweisen und die Nachteile der bekannten Präparate vermeiden.

Die Aufgabe wird erfindungsgemäß gelöst durch Verwendung von Copolymeren aus den monomeren Grundbausteinen A1, A2 und A3, deren Menge insgesamt 100 Gew.-% ergibt

a1: 5 bis 97 Gew.-% monofunktionellen Grundbausteinen A1 der allgemeinen Formel (II)



in der

R<sup>1</sup> bis R<sup>6</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff, C<sub>1-12</sub>-Alkyl, C<sub>2-12</sub>-Alkenyl, C<sub>4-8</sub>-Cycloalkyl, C<sub>6-12</sub>-Aryl, C<sub>7-13</sub>-Aralkyl, oder R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> unabhängig voneinander zusammen C<sub>3-7</sub>-Alkylen, das durch -O-, -NH-, oder -N(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)- unterbrochen sein kann,

Z

NH, N(C<sub>1-20</sub>-Alkyl), CH<sub>2</sub> oder CH(C<sub>1-20</sub>-Alkyl),

- 5 X geradkettiges oder verzweigtes C<sub>1-30</sub>-Alkylen, bei dem ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Halogene vorzugsweise Fluor ersetzt sein können, das durch 1 bis 3 nicht unmittelbar benachbarte Reste -O-, -S-, -COO-, -O-CO-, -NH-, -NR<sup>7</sup>-, -NH-CO-, -NR<sup>7</sup>-CO-, -CO-NR<sup>7</sup>-, -CO-NH-, -NH-CO-NH-, -O-CO-NH-, -NH-CO-O-, -N<sup>+</sup>R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>- B<sup>-</sup>, -P<sup>+</sup>R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>R<sup>9</sup>R<sup>9a</sup>- B<sup>-</sup> mit R<sup>7</sup> bis R<sup>9a</sup> unabhängig voneinander C<sub>1-6</sub>-Alkyl, -C≡C-, oder -CH=CH-, Phenylen, Cyclohexylen, Cyclopentylen, die substituiert sein können, unterbrochen sein kann,
- 10 B<sup>-</sup> das Anion einer Säure,
- 15 -Y- eine Einfachbindung, -O-, -COO-, -O-CO-, -NH-CO-, -CO-NR<sup>7</sup>-, -CO-NH-, -NR<sup>7</sup>-CO-, -NH-CO-NH-, -O-CO-NH-, -NH-, -NR<sup>7</sup>- mit R<sup>7</sup> C<sub>1-6</sub>-Alkyl oder Phenylen, Cyclohexylen, Cyclopentylen, die substituiert sein können, und
- R<sup>10</sup> Wasserstoff oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl bedeuten,
- 20 a2: 0 bis 95 Gew.-% difunktionellen Grundbausteinen A2 der allgemeinen Formel (VII)
- H<sub>2</sub>C=CR<sup>11</sup>-E-G-E-CR<sup>11</sup>=CH<sub>2</sub> (VII)
- 25 in der
- R<sup>11</sup> Wasserstoff oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl,
- 30 E eine Einfachbindung, -O-, -COO-, -O-CO-, -NH-CO-, -CO-NR<sup>7</sup>-, -CO-NH-, -NR<sup>7</sup>-CO-, -NH-CO-NH-, -O-CO-NH-, -NH-, -NR<sup>7</sup>- mit R<sup>7</sup> C<sub>1-6</sub>-Alkyl, oder Phenylen, Cyclohexylen, Cyclopentylen, die substituiert sein können, und

G

geradkettiges oder verzweigtes C<sub>1-30</sub>-Alkylen, bei dem ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Halogene vorzugsweise Fluor ersetzt sein können, das durch 1 bis 3 nicht unmittelbar benachbarte Reste -O-, -S-, -COO-, -O-CO-, -NH-, -NR<sup>7</sup>-, -NH-CO-, -NR<sup>7</sup>-CO-, -NH-CO-NH-, -O-CO-NH-, -NH-CO-O-, -N<sup>+</sup>R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>- B<sup>-</sup>, -P<sup>+</sup>R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>R<sup>9</sup>R<sup>9a</sup>- B<sup>-</sup> mit R<sup>7</sup> bis R<sup>9</sup>R<sup>9a</sup> unabhängig voneinander C<sub>1-6</sub>-Alkyl, -C≡C-, oder -CH=CH-, Phenylen, Cyclohexylen, Cyclopentylen, die substituiert sein können, unterbrochen sein kann, und

a3: 0 bis 97 Gew.-% von einem oder mehreren copolymerisierbaren Grundbausteinen A3, zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen.

Die Art des Copolymers ist dabei in weiten Grenzen unkritisch. Das Copolymer sollte physiologisch verträglich sein und im Magen oder Dünndarm während der normalen Verweilzeit nicht wesentlich verändert oder abgebaut werden. Zudem sollte das Copolymer vorzugsweise wasserunlöslich oder schwer löslich sein, da dann sichergestellt ist, daß es in vollem Umfang wieder ausgeschieden wird.

Als weitere copolymerisierbare Grundbausteine A3 kommen Vinylverbindungen wie Vinylacetate, Vinylchlorid, N,N-Dialkyl-vinylamine, Vinylphosphonsäuren, Vinylsulfonsäuren, Acrylate, Methacrylate, Acrylamide, Methacrylamide oder Styrol bzw. substituierte Styrole wie auch Acrylnitril, Methacrylnitril, Maleinsäureanhydrid, Vinylformamid, Vinylpyrrolidon, Vinylimidazol, Vinylpyridin, Allylammoniumverbindungen, Vinylphosphinsäuren, Diallylammoniumverbindungen N,N-Diallylvinylamine und andere derartige Monomere oder Gemische davon in Betracht. Zudem können die Grundbausteine A3 auch zwei oder mehr funktionelle Gruppen aufweisen, so daß sie vernetzende Eigenschaften bei der Polymerisation zeigen. Bevorzugte vinyllische Grundbausteine A3 sind Acrylate, Methacrylate, Styrol, substituierte Styrole, Acrylnitril, Methacrylnitril und Gemische davon. Auf die Mitverwendung der Grundbausteine A3 kann erfindungsgemäß jedoch auch verzichtet werden.

Das Molekulargewicht ( $M_n$ ) der erfindungsgemäßen Copolymere beträgt vorzugsweise 1.000 bis 1.000.000.

Die Polymerisation folgt dabei nach üblichen Methoden, wie sie beispielsweise in Houben-Weyl beschrieben sind. Sie kann thermisch, durch Radikalstarter, kationisch oder anionisch eingeleitet werden. Vorzugsweise wird die Copolymerisation radikalisch durchgeführt. Als Lösungsmittel können dabei die für Polymerisationen üblichen Lösungsmittel eingesetzt werden. Auch Wasser kann als Lösungsmittel eingesetzt werden, wenn die Ausgangsstoffe wasserlöslich sind. Bei der radikalischen Polymerisation empfehlen sich Azoinitiatoren wie 2,2'-Azobis(2-(2-imidazolin-2-yl)propan)dihydrochlorid, die bei der Spaltung wasserlösliche ungiftige Bruchstücke liefern.

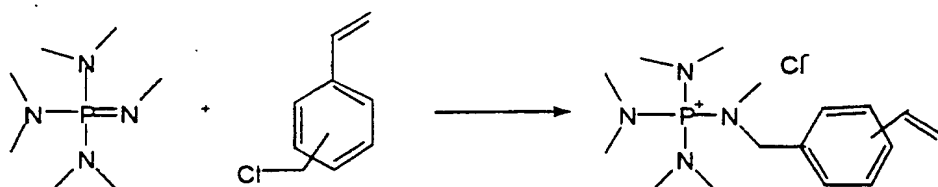
Die Copolymerisation selbst erfolgt bei Raumtemperatur oder bei erhöhten Temperaturen. Zum reibungslosen Ablauf der Polymerisation sollte diese unter Schutzgas durchgeführt werden.

Unter Copolymer kann man auch ein gefropftes Copolymer verstehen.

Die Aufarbeitung der erhaltenen Polymere kann durch Filtration oder im Falle von wasserlöslichen Produkten durch Ultrafiltration erfolgen. Die Trocknung erfolgt durch geeignete Verfahren wie Gefriertrocknung.

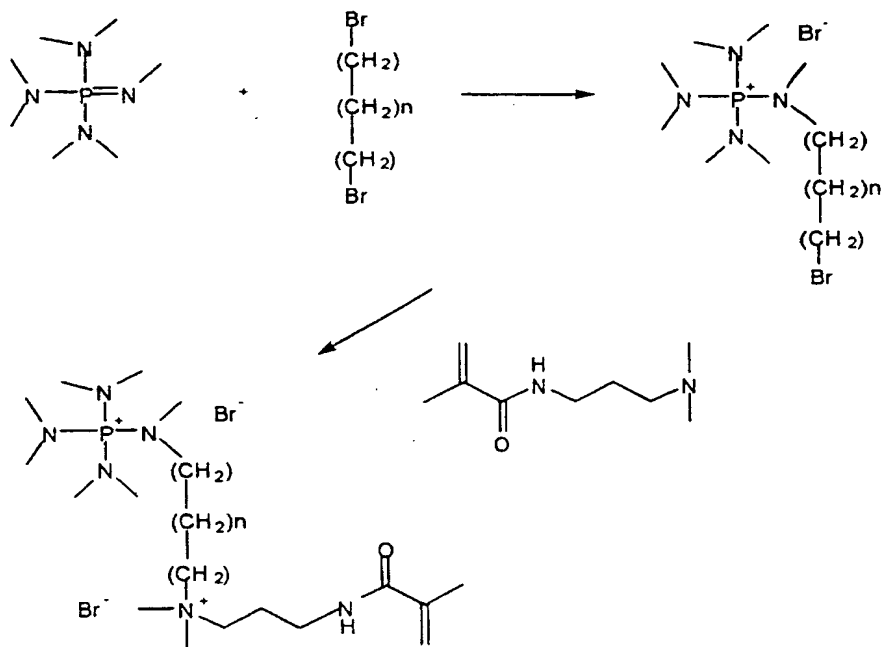
Zur Herstellung der polymerisierbaren Monomere eignen sich eine Vielzahl von Reaktionen. So lassen sich Imino-tris-dialkylaminophosphorane mit Alkylhalogeniden zu Tetrakisdialkylaminophosphoniumsalzen alkylieren, siehe R. Schwesinger, J. Willaredt, H. Schlemper, M. Keller, P. Schmidt, H. Fritz, Chem. Ber. 1994, 127, 2435 - 2454. Beispielsweise kann man Alkylierungsmittel mit einer olefinischen Gruppe wie Vinylbenzylchloride oder Allylhalogenide mit Tris(dialkylamino)iminophosphoranen umsetzen:





Die Alkylierungsreaktion kann auch mit Di- oder Polyhalogenalkanen vorgenommen werden, wobei nur ein Halogenatom zur Reaktion gebracht wird und eines oder mehrere der verbleibenden Halogenatome mit einem geeigneten olefinischen Partner verknüpft werden. Eine derartige Umsetzung kann beispielsweise wie folgt erfolgen:

5

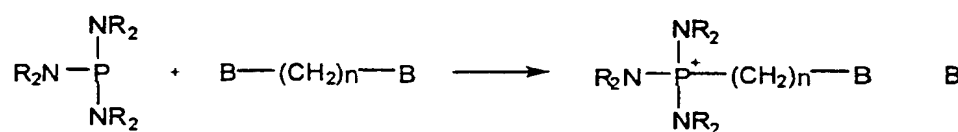


Es ist auch möglich, schon bei der Herstellung der Tris(dialkylamino)phosphorane aus Phosphorpentachlorid und Aminen eine oder mehrere polymerisierbare Gruppen ein

zuführen. Dabei kann durch Umsetzung von Phosphorpentachlorid und Dialkylaminen zunächst ein Trisdialkylaminophosphordichlorid hergestellt werden. Dieses kann sodann durch Umsetzung mit einem primären Amin, das im Rest eine polymerisierbare Einheit enthält, zu den Tris(dialkylamino)iminophosphoranen umgesetzt werden.

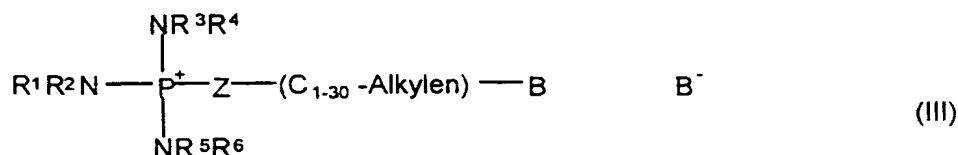
5

Setzt man anstelle von Phosphorpentachlorid Phosphorigsäuretris(dialkylamide) ein, so kann man zu Verbindungen der allgemeinen Formel (II) gelangen, in denen Z eine Methylengruppe oder  $\text{CH}(\text{C}_{1-20}\text{-Alkyl})$  ist. Eine beispielhafte Umsetzung ist:



10

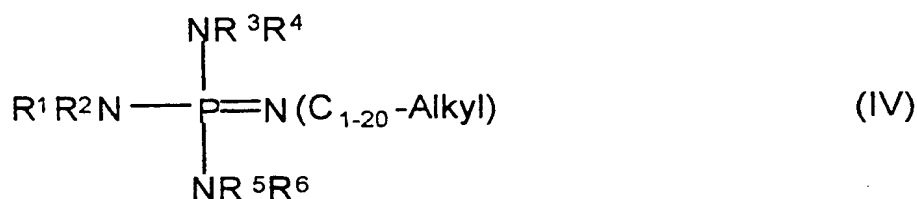
Nachstehend werden geeignete Umsetzungen anhand der Reste der allgemeinen Formel (I) erläutert. Die Synthese kann dabei von Monomervorläufern der allgemeinen Formel (III)



ausgehen, in der  $\text{R}^1$  bis  $\text{R}^6$ , Z und  $\text{B}^-$  die vorstehend angegebene Bedeutung haben und B eine Abgangsgruppe, wie Halogen, Tosylat, Mesylat, Triflat oder ein anderes geeignetes Perfluoralkylsulfonat, vorzugsweise

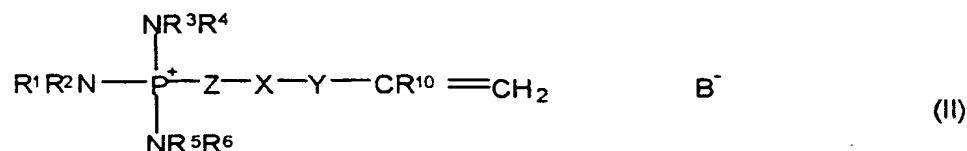
15

Halogen, insbesondere Chlor oder Brom ist. Diese Monomervorläufer sind herstellbar, insbesondere wenn Z  $\text{N}(\text{C}_{1-20}\text{-Alkyl})$  bedeutet, durch Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)



mit Verbindungen der allgemeinen Formel B-(C<sub>1-30</sub>-Alkyl)-B, wobei R<sup>1</sup> bis R<sup>6</sup> und B die vorstehend angegebene Bedeutung haben. Die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) sind, wie vorstehend beschrieben, durch Umsetzung von Phosphorpentachlorid mit den Aminen R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>NH, R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>NH bzw. R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>NH und anschließende Umsetzung mit H<sub>2</sub>N(C<sub>1-20</sub>-Alkyl) zugänglich.

Aus den Monomervorläufern der allgemeinen Formel (III) können die Grundbausteine der allgemeinen Formel (II)

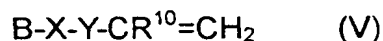


in der R<sup>1</sup> bis R<sup>6</sup>, Z, X und B die vorstehend angegebene Bedeutung haben,

-Y- eine Einfachbindung, -O-, -COO-, -O-CO-, -NH-CO-, -NR<sup>7</sup>-CO-, -CO-NR<sup>7</sup>-, -CO-NH-, -NH-CO-NH-, -O-CO-NH-, -NH-, -NR<sup>7</sup>- mit R<sup>7</sup> C<sub>1-6</sub>-Alkyl oder Phenylen, Cyclohexylen, Cyclopentylen, die substituiert sein können, und

R<sup>10</sup> Wasserstoff oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl bedeuten, hergestellt werden.

Dazu werden Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) mit Verbindungen der allgemeinen Formel (V)



umgesetzt, wobei R<sup>1</sup> bis R<sup>6</sup>, R<sup>10</sup>, X, Y, B die vorstehend angegebene Bedeutung haben.

Vorzugsweise weisen die Monomere der allgemeinen Formel (II) dabei folgende Merkmale bzw. folgende Bedeutungen für die Reste auf:

- $R^1$  bis  $R^6$  sind unabhängig voneinander  $C_{1-6}$ -Alkylreste;
- Z ist  $N(C_{1-20}\text{-Alkyl})$  oder  $NH$ ;
- X ist  $C_{1-20}$ -Alkylen, das durch 1 bis 3 der Reste  $-NH-$ ,  $-N^+R^7R^8-B-$  mit  $R^7$  und  $R^8$  unabhängig voneinander  $C_{1-4}$ -Alkyl unterbrochen ist;
- $B^-$  ist Halogenid.

Vorzugsweise weisen die Monomere der allgemeinen Formel (II) alle der vorstehenden Merkmale auf.

Die vorstehend angegebenen Alkyl- und Alkenylreste können linear oder verzweigt sein. Vorzugsweise handelt es sich um lineare Alkyl- und Alkenylreste.

Besonders bevorzugt sind  $R^1$  bis  $R^6$  die gleichen  $C_{1-6}$ -Alkylreste, insbesondere Methyl- oder Ethylreste. Z ist vorzugsweise ein  $N(C_{1-6}\text{-Alkyl})$  oder  $N(C_{10-15}\text{-Alkyl})$ , besonders bevorzugt ein  $N(C_{1-2}\text{-Alkyl})$  oder  $N(C_{11-14}\text{-Alkyl})$ .

X ist vorzugsweise ein  $C_{1-20}$ -Alkylenrest, der durch eine Phenylengruppe oder einen Rest- $N^+R^7R^8-B^-$  mit  $R^7$  und  $R^8$  unabhängig voneinander  $C_{1-4}$ -Alkyl, besonders bevorzugt  $C_{1-2}$ -Alkyl, unterbrochen ist.

Ein ebenfalls besonders bevorzugter Rest X ist  $(C_{1-20}\text{-Alkylen})-N^+R^7R^8-(C_{1-10}\text{-Alkylen})B^-$  mit  $R^7 = R^8 = \text{Methyl oder Ethyl}$ .  $C_{1-20}$ -Alkylen ist dabei vorzugsweise  $C_{4-16}$ , insbesondere  $C_{4-12}$ -Alkylen.  $C_{1-10}$ -Alkylen ist dabei vorzugsweise  $C_{1-5}$ -Alkylen, besonders bevorzugt  $C_{1-3}$ -Alkylen.

B ist vorzugsweise Chlor oder Brom,  $B^-$  Bromid oder Chlorid.

Y in der allgemeinen Formel (II) ist vorzugsweise O-CO oder NH-CO. R<sup>10</sup> ist dabei vorzugsweise Methyl oder Ethyl, insbesondere Methyl. Es handelt sich somit bei den Grundbausteinen der allgemeinen Formel (II) besonders bevorzugt um Methacrylamide.

5

Monomere der allgemeinen Formel (II), in der Z N(C<sub>1-20</sub>-Alkyl) und X (C<sub>1-20</sub>-Alkyl)-N<sup>+</sup>R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>-(C<sub>1-10</sub>-Alkyl) B<sup>-</sup> ist, werden vorzugsweise durch Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) wie sie vorstehend angegeben ist, mit Verbindungen der allgemeinen Formel B-(C<sub>1-20</sub>-Alkyl)-B und anschließende

10

Umsetzung mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (VI)



wobei R<sup>1</sup> bis R<sup>10</sup>, Y und B die angegebene Bedeutung haben, hergestellt.

15

Die difunktionellen Grundbausteine A2 der allgemeinen Formel (VII)



20

mit den vorstehend angegebenen Bedeutungen der Reste können nach bekannten Verfahren hergestellt werden, wie sie beispielsweise in WO 96/22761 beschrieben sind.

25

Für Verbindungen der Grundbausteine A2, in denen G C<sub>1-40</sub>-Alkyl ist, das durch 2 nicht unmittelbar benachbarte Reste -N<sup>+</sup>R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>- B<sup>-</sup> unterbrochen ist, kann die Herstellung durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel R<sup>8</sup>R<sup>7</sup>N-Alkyl-E-CR<sup>11</sup>=CH<sub>2</sub> mit Verbindungen der allgemeinen Formel B-Alkyl-B erfolgen, wobei B ein Halogenatom, insbesondere Brom oder Chlor ist.

30

Wenn G (C<sub>1-10</sub>-Alkyl)-N<sup>+</sup>R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>-(C<sub>1-20</sub>-Alkyl)-N<sup>+</sup>R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>-(C<sub>1-10</sub>-Alkyl) 2B<sup>-</sup> ist, so kann die Herstellung aus einer Verbindung der allgemeinen Formel R<sup>8</sup>R<sup>7</sup>N-(C<sub>1-10</sub>-Alkyl)-E-CR<sup>11</sup>=CH<sub>2</sub> mit einer Verbindung der allgemeinen Formel B-(C<sub>1-20</sub>-Alkyl)-B erfolgen. B ist dabei Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom.

Die Menge der Grundbausteine A1 beträgt vorzugsweise 30 bis 97 Gew.-%, besonders bevorzugt 40 bis 95 Gew.-%. Die Menge der Grundbausteine A2 beträgt vorzugsweise 3 bis 70 Gew.-%, besonders bevorzugt 5 bis 60

5 Gew.-%. Die Menge der Grundbausteine A3 beträgt vorzugsweise 0 bis 50 Gew.-%, besonders bevorzugt 0 bis 40 Gew.-%.

Vorzugsweise weisen die Grundbausteine A2 eines oder mehrere der folgenden Merkmale auf:

- 10 -  $R^{11}$  ist Methyl;
- $CR^{11}-E$  ist  $CR^{11}-CO-NH$  oder  $CR^{11}-COO-$ ;
- G ist  $C_{1-40}$ -Alkylen, das durch 2 nicht unmittelbar benachbarte Reste
- 15  $-N^+R^7R^8-B^-$  unterbrochen ist.

Besonders bevorzugt sind in den Grundbausteinen A1 und A2  $R^{10}$  und  $R^{11}$  Methyl,

X ist  $(C_{1-20}-Alkylen)-N^+R^7R^8-(C_{1-10}-Alkylen) B^-$ ,

20

G ist  $(C_{1-10}-Alkylen)-N^+R^7R^8-(C_{1-20}-Alkylen)-N^+R^7R^8-(C_{1-10}-Alkylen) 2B^-$ ,

Y ist  $NH-CO$  oder  $O-CO$  und

25  $CR^{11}-E$  ist  $CR^{11}-CO-NH$  oder  $CR^{11}-COO-$ .

Dabei ist  $C_{1-20}$ -Alkylen besonders bevorzugt lineares  $C_{10-15}$ -Alkylen, insbesondere lineares  $C_{12}$ -Alkylen.  $C_{1-10}$ -Alkylen ist vorzugsweise lineares  $C_{2-5}$ -

Alkylen, insbesondere lineares  $C_3$ -Alkylen.  $R^7$  und  $R^8$  bedeuten insbesondere Methyl.

30

Das bedeutet, daß Grundbaustein A2 bis auf die Aminophosphoniumgruppen aus den gleichen Struktureinheiten wie Grundbaustein A1 aufgebaut ist.

Besonders bevorzugt werden in den erfindungsgemäßen Copolymeren nur Grundbausteine A1 und A2 eingesetzt.

Es wurde erfindungsgemäß gefunden, daß Polymere aus Tetrakisdialkylaminophosphoniumgruppen ein ausgezeichnetes Bindeverhalten gegenüber Gallensäuren aufweisen. Dieses Bindevermögen macht die Polymere zur Herstellung von Arzneimitteln einsetzbar, die zur Behandlung der Hypercholesterinämie dienen.

Die Copolymere werden zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen eingesetzt. Derartige pharmazeutische Zusammensetzungen enthalten neben den vorstehenden Polymeren in der Regel übliche Trägerstoffe, Hilfsmittel und/oder Zusatzstoffe. Bei diesen Trägerstoffen, Hilfsmitteln und Zusatzstoffen handelt es sich um pharmazeutisch verträgliche Stoffe.

Insbesondere werden die pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Behandlung von Hypercholesterinämie und allgemeiner zur Beeinflussung des enterohepatischen Kreislaufes der Gallensäuren eingesetzt. Weitere Einsatzgebiete der pharmazeutischen Zusammensetzung sind die Beeinflussung der Lipidresorption, die Beeinflussung des Serumcholesterinspiegels, die Hemmung der Gallensäureresorption im gastrointestinalen Trakt und die Prävention arteriosklerotischer Erscheinungen.

Insbesondere werden die Copolymere zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Behandlung von Hypercholesterinämie verwendet.

Die pharmazeutischen Zusammensetzungen bzw. Medikamente können zudem weitere Lipidsenker enthalten. Sie können in verschiedenen Dosierungsformen verabreicht werden, vorzugsweise oral in Form von Tabletten, Kapseln oder Flüssigkeiten bzw. Aufschlämmungen.

Die Messung der Adsorptionsaktivität der erfindungsgemäßen Polymere in bezug auf Gallensäure kann in einem in vitro Modell vorgenommen werden.

Dazu wird die Substanz in einer wäßrigen Salzlösung, die den Verhältnissen im Dünndarm nahekommt, mit Glyko- und Taurocholsäure für eine bestimmte Zeit gerührt oder geschüttelt, und nach Filtration oder Zentrifugation werden die in der Lösung verbliebenen Mengen an Gallensäuren mittels HPLC bestimmt.

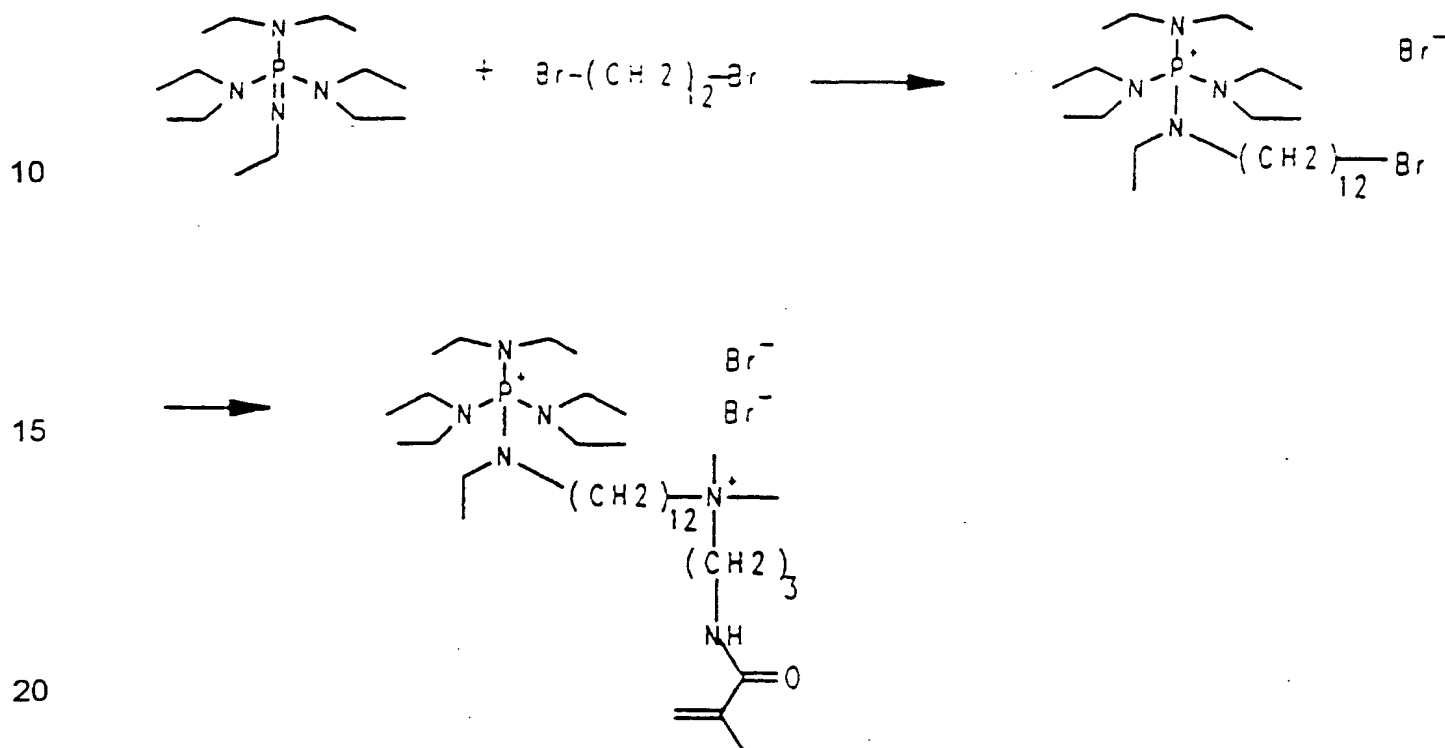
- 5 Durch Rühren des Filtrationsrückstandes mit wäßriger Salzlösung und Bestimmung der freigesetzten Gallensäuren in der Salzlösung mittels HPLC wird die Festigkeit der Adsorption bestimmt.



Die Erfindung wird nachstehend anhand von Beispielen näher erläutert.

# BEISPIELE

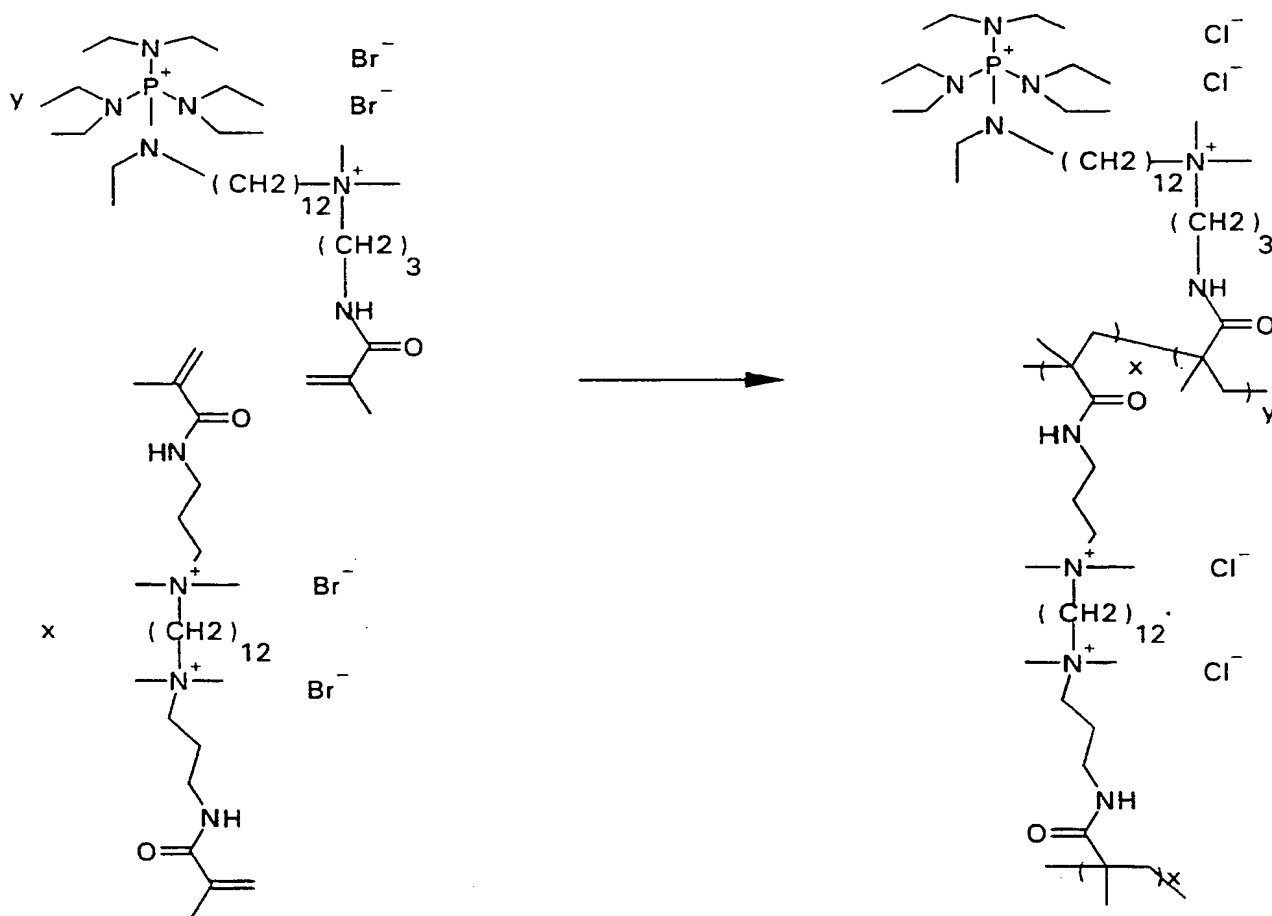
## 5 Beispiel 1



6,6 g (32,6 mMol) Tris(diethylamino)ethyliminophosphoran und 32,8 g (100 mMol) Dibromdodecan werden in 10 ml Acetonitril gelöst. Es wird 6 Stunden bei 50 - 60°C und dann 9 Stunden bei 80°C gerührt. Das Acetonitril wird abdestilliert und der Rückstand mit Hexan verrührt. Der unlösliche Rückstand wird mit 20 ml DMF und 6,8 g (40 mMol) N-(3-N, N-Dimethylaminopropyl)methacrylamid versetzt. Nach 12 Stunden Rühren bei 60 - 70°C wird das DMF im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird 2mal mit Ether und 6mal mit Essigsäureethylester verrührt. Nach Trocknen im Vakuum werden 10 g Sirup erhalten. Nach einer Säulenchromatographie erhält man 6 g Produkt.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ = 8,1 (m, 1H, NH), 5,4 und 5,8 (2s, 2H, olefin. H), 3,0-3,6 (3 m, 6H, CH<sub>2</sub>-N), 3,2 (s, 6H, N-CH<sub>3</sub>), 3,2 (m, 16H, N-CH<sub>2</sub>), 2,0 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,2-2,1 (4m; 43H, aliphatic CH<sub>2</sub>) ppm

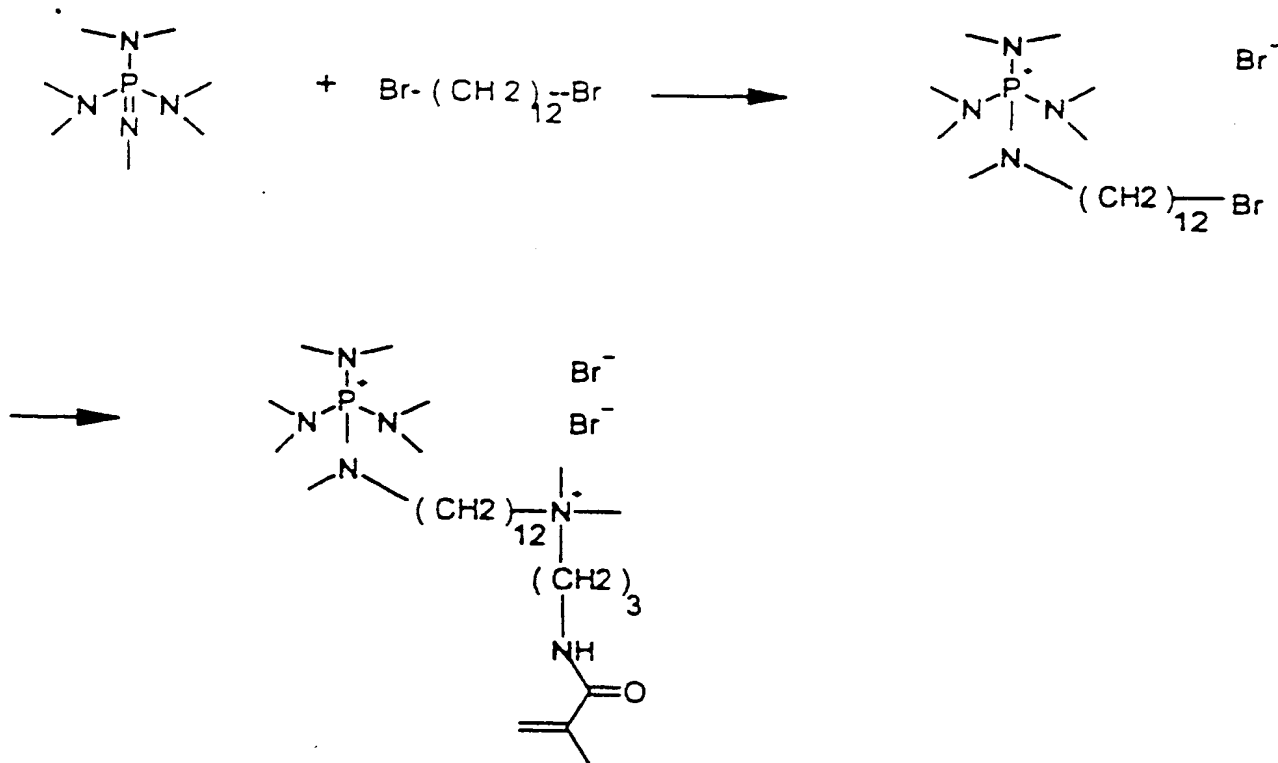
5  $^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 45$  ppm (bs)

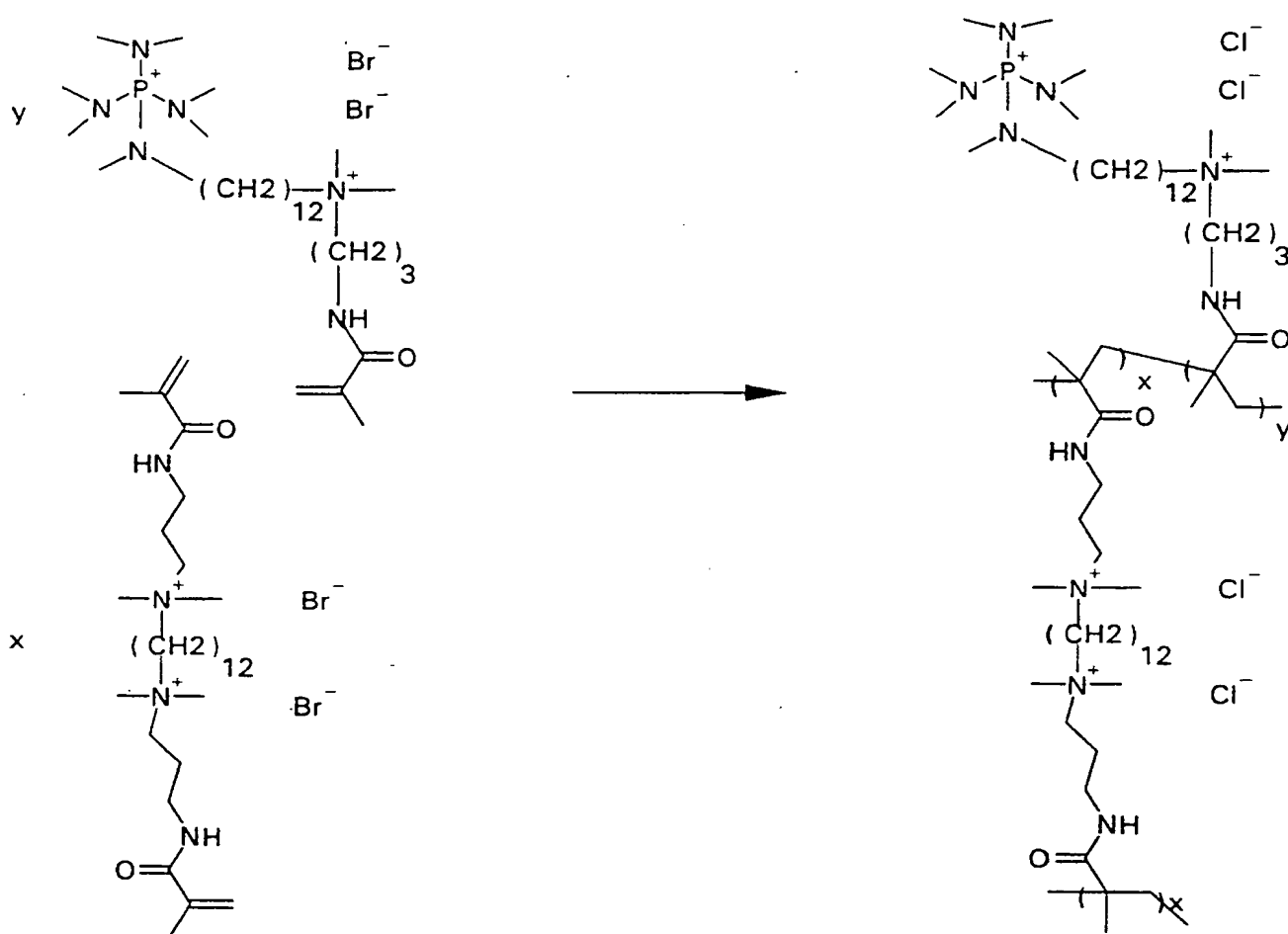


10

6 g (7,6 mMol) des wie vorstehend hergestellten Acrylamids und 1,5 g (2,3 mMol) 1,12-Di(N,N-dimethyl-N-3-methacrylamidopropyl)dodecan-dibromid werden in 30 ml Wasser unter N<sub>2</sub> gelöst und bei 50-60°C gerührt. 200 mg 2,2'-Azobis(2-(2-imidazolin-2-yl)propan)dihydrochlorid werden in Portionen zugegeben. Nach 1 Stunde wird mit dem Ultraturrax dispergiert, und weitere 100 mg Radikalstarter werden zugesetzt. Nach 3 Stunden Rühren werden 100 ml NaCl-Lösung zugegeben. Anschließend wird mit Wasser ultrafiltriert, bis der Ansatz chloridfrei ist. Der Rückstand wird gefriergetrocknet. Ausbeute: 5,1 g Produkt.

## 10 Beispiel 2





70 g (210 mMol) Dibromdodecan und 13,3 g (70 mMol) Tris(dimethylamino)methylimi-  
 5 nophosphoran werden in 70 ml Acetonitril gelöst und auf 50°C geheizt. Nach 6 Stunden  
 Rührzeit wird abgekühlt und der Niederschlag abgesaugt, das Filtrat eingeeengt und in  
 150 ml Wasser gelöst. Es wird 3mal mit Hexan extrahiert. Das Hexan wird verworfen.  
 Die wäßrige Phase wird 5mal mit Dichlormethan extrahiert, die Dichlormethanphase  
 über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Ausbeute: 35 g.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO D6) δ = 3,4 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-Br), 3,0 (m, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 3,8-3,9 (2d, 21H, N-  
 10 CH<sub>3</sub>), 1,2-1,8 (4m, 20H, aliphatic, CH<sub>2</sub>) ppm.

2,0 g (3,8 mMol) des Produktes werden in 20 ml DMF gelöst. Nach Zugabe von 0,65 g  
 15 (3,8 mMol) N-(3-N, N-Dimethylaminopropyl)methacrylamid wird auf 80°C geheizt. Nach  
 8 Stunden Rührzeit werden nochmals 0,65 g (3,8 mMol) Amid zugegeben. Es wird 4  
 Stunden bei 100°C und 4 Stunden bei 120°C gerührt. Das DMF wird an der Ölpumpe

abdestilliert. Der Destillationsrückstand wird in 20 ml Dichlormethan gelöst und in ca. 200 ml Aceton langsam eingerührt. Weitere 500 ml Hexan werden zugegeben. Nach 30 Minuten Rührzeit wird der klare Überstand abdekantiert und verworfen, der Rückstand in 20 ml Dichlormethan gelöst und nochmals gefällt. Der Rückstand wird in 20 ml Wasser gelöst und 10mal mit Dichlormethan extrahiert. Das Dichlormethan wird verworfen. Die wäßrige Phase wird durch Chromatographie über eine XAD-16-Säule (Rohm & Haas) gereinigt. Zum Eluieren benutzt man zunächst Wasser, dem man steigende Mengen Isopropanol zusetzt.

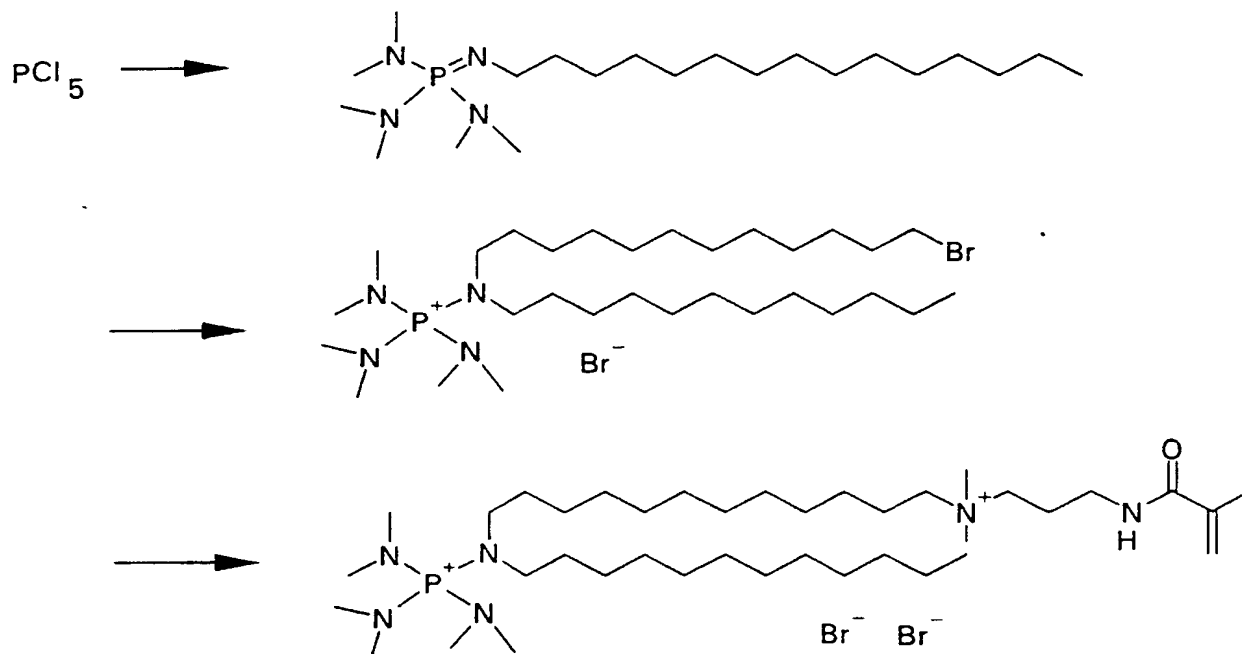
Ausbeute: 1,0 g

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  = 5,5 und 5,8 (2s, 2H, Olefin H), 2,9-3,4 (3m, 8H, N- $\text{CH}_2$ ), 3,1 (s, 6H, N- $\text{CH}_3$ ), 2,7-2,8 (2d, 21H, N- $\text{CH}_3$ ), 1,9 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ , 1,3-2,1 (4m, 22H, aliphatic  $\text{CH}_2$ ) ppm.

Die Polymerisation erfolgt analog Beispiel 1, wobei die Mengenverhältnisse Phosphoniumverbindung/Bismethacrylat variiert werden.

	<u>Verbindung</u>	<u>Phosphonium- verbindung</u>	<u>(Gewichtsteile)</u>	<u>Bisacrylat</u>	<u>(Gewichtsteile)</u>
	2a	4		1	
20	2b	4		2	
	2c	4		3	
	2d	4		4	
	2e	3		4	
	2f	2		4	
25	2g	1		4	

## Beispiel 3



5

17,3 g Phosphorpentachlorid werden in 80 ml Dichlormethan suspendiert. Bei  $-30^\circ\text{C}$  werden 22,5 g Dimethylamin (flüssig) vorsichtig zugetropft. Nach 2 Stunden ist die Zugabe beendet und die Mischung wieder dünnflüssig. Nach 30 Minuten Nachrührzeit läßt man auf Raumtemperatur kommen. Nach 1 Stunde werden 46,3 g Dodecylamin innerhalb von 30 Minuten zugetropft. Die Temperatur steigt auf  $40^\circ\text{C}$  an. Nach 1 Stunde werden 57 g 50%ige Natronlauge zugetropft. Nach dem Abkühlen wird die Methylenchloridphase abgetrennt. Die Lösung wird 2mal mit Dichlormethan extrahiert. Nach dem Einengen erhält man 74 g Rohprodukt. Der Rückstand wird in 50 ml 40%ige Natronlauge gegeben und 3mal mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet, eingeeengt und bei 0,1 mm destilliert. Bei ca.  $148-170^\circ\text{C}$  erhält man 17,6 g farbloses Produkt.

15

14,6 g werden in 50 ml Acetonitril vorgelegt. Dann werden bei  $-60^\circ\text{C}$  44,3 g Dibromdodecan in Portionen zugegeben. Dann läßt man auf Raumtemperatur kommen. Nach 24 Stunden bei Raumtemperatur gießt man in 1 l Hexan und decantiert vom Rückstand. Der Rückstand wird mehrfach mit Hexan digeriert und getrocknet. 25 g Ausbeute.

20

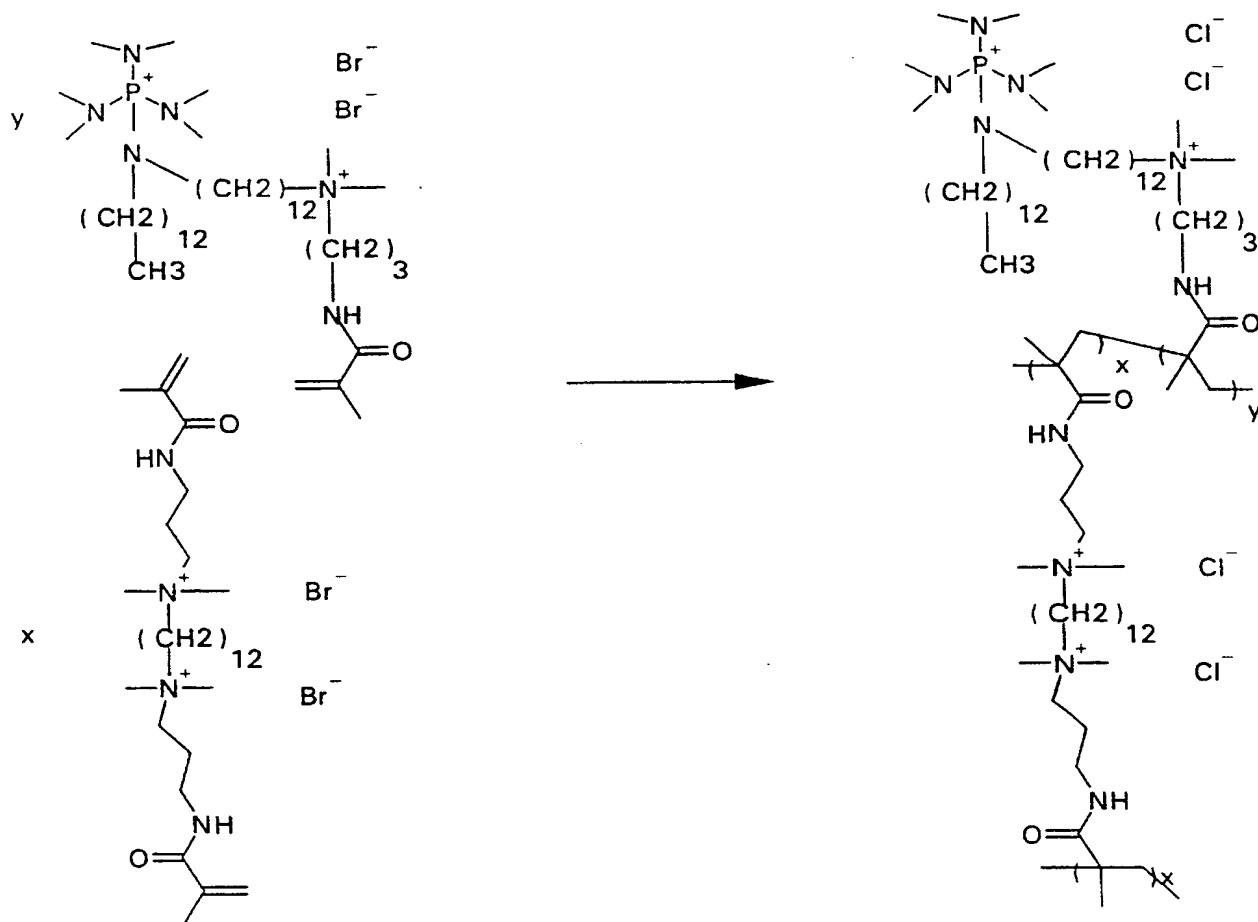
Der gesamte Rückstand wird in 80 ml DMF gelöst und mit 6,5 g N-(3-(Dimethylamino)propyl)methacrylamid 8 Stunden bei 70°C gerührt. Danach wird das DMF im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird in Aceton gelöst und in 1 l Hexan eingerührt. Das ausgefällte Produkt wird über eine XAD-16-Säule (Rohm & Haas) gereinigt. Eluent:

5 Wasser, das allmählich mit Isopropanol bis zum Verhältnis 7:3 verdünnt wird. Die Produktfraktionen werden eingengt und gefriergetrocknet.

Ausbeute: 25,5 g Öl.

<sup>1</sup>H NMR: (CDCl<sub>3</sub> d = 8,2 (t, 1H, NH), 5,4 und 6,0 (2s, 2H, olefin. H), 3,3 (s, 6H, CH<sub>3</sub>-N) 3,0, 3,5 und 3,7 (3m, 10H, CH<sub>2</sub>-N), 2,8 (2d, 18H, CH<sub>3</sub>-N), 2,0 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,2-2,3 (5m, 42H, aliph. CH<sub>2</sub>), 0,9 (t, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm.

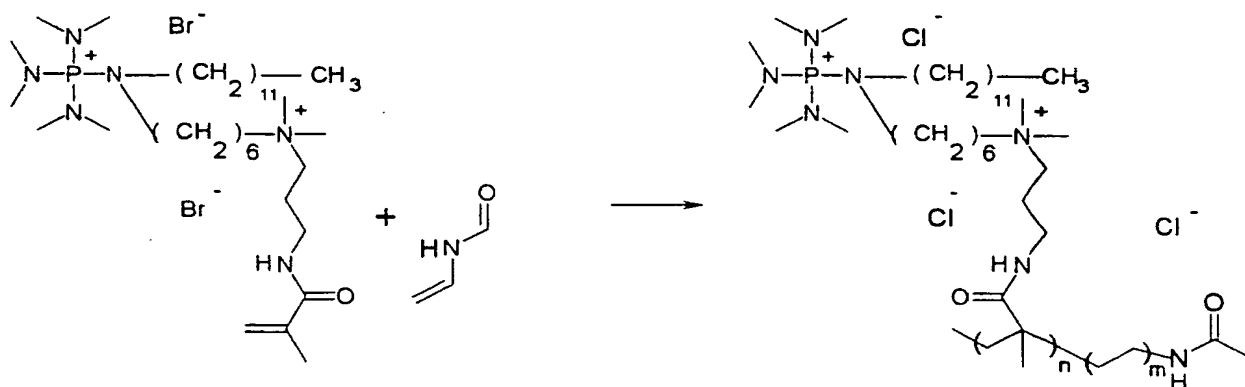
10



Die Polymerisation erfolgt analog Beispiel 1, wobei die Mengenverhältnisse Phosphoniumverbindung/Bismethacrylat variiert werden.

	<u>Verbindung</u>	<u>Phosphonium-</u> <u>verbindung</u>	<u>(Gewichtsteile)</u>	<u>Bisacrylat</u>	<u>(Gewichtsteile)</u>
5					
	3a	4		1	
	3b	4		2	
	3c	4		3	
	3d	4		4	
10	3e	3		4	
	3f	2		4	
	3g	1		4	

#### Beispiel 4



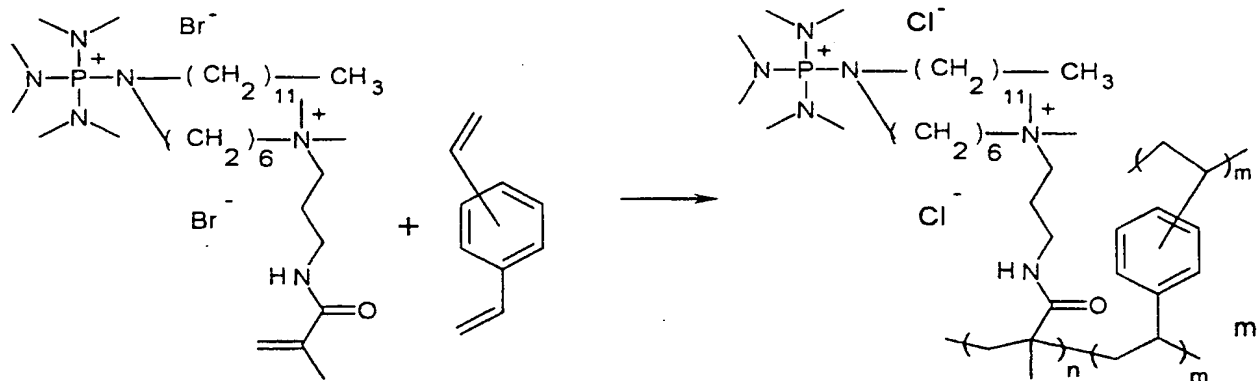
Es werden 4 g olefinisches Phosphoniumsalz aus Beispiel 8 und 4 g N-Vinylformamid in 10 ml Wasser gelöst. Nach Durchleiten von Stickstoff wird auf ca. 60°C geheizt und 50 mg. 2,2'-Azobis[2(2-imidazolin-2-yl)propan]dihydrochlorid zugegeben. Nach 10 Minuten wird die Lösung stark viskos und es wird nochmals 80 ml Wasser zugegeben. Die Lösung wird weitere 5 Stunden bei 60°C gehalten. Anschließend werden 50 ml gesättigte Kochsalzlösung dazugegeben. Es wird ultrafiltriert bis das Permeat NaCl-frei ist. Das Retentat wird gefriergetrocknet.

Auswaage: 5,0 g.



## Beispiel 5

5



10

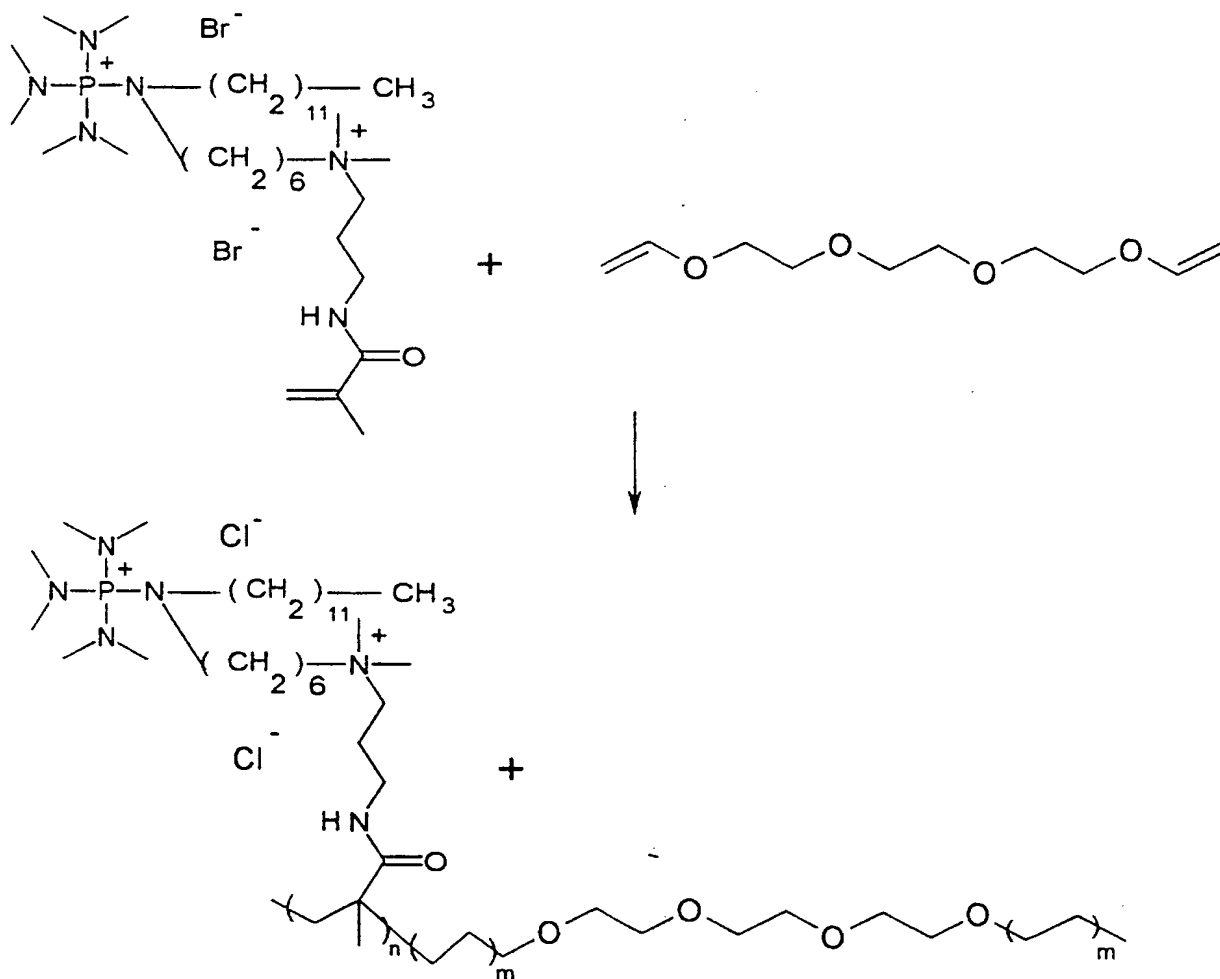
Es werden 2 g olefinisches Phosphonium Salz aus Beispiel 8 und 0,2 g 50%iges Divinylbenzol in 10 ml Methanol gelöst. Nach Durchleiten von Stickstoff wird auf ca. 60°C geheizt und es werden 50 mg 2,2'-Azobis[2(2-imidazolin-2-yl)propan]dihydrochlorid zugegeben. Nach einer Stunde werden nochmals 50 mg Starter zugegeben. Die trübe Lösung wird weitere 6 Stunden bei 60°C gehalten. Nach 60 Std. werden langsam unter Rühren 20 ml gesättigte NaCl-Lösung zugegeben, wobei Klumpen ausfallen, die bei weiterer Methanolzugabe wieder in Lösung gehen. Es wird ultrafiltriert bis das Permeat NaCl-frei ist (anfangs MeOH/Wassergemisch später Wasser). Das Retentat wird gefriergetrocknet.

15

20

Auswaage = 1,5 g

## Beispiel 6



5

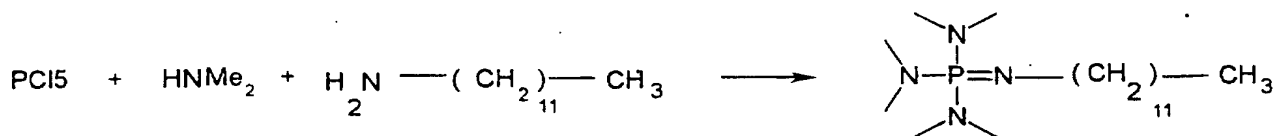
Es werden 2 g monomeres Phosphoniumsalz aus Beispiel 8 und 0,2 g Triethylenglycoldivinylether in 10 ml Wasser gelöst. Nach Durchleiten von Stickstoff wird auf ca. 50°C geheizt und 50 mg 2,2'-Azobis[2(2-imidazolin-2-yl)propan]dihydrochlorid zugegeben. Nach 30 Minuten fällt Polymer aus, es werden nochmals 50 mg Starter und 10 ml Wasser zugegeben. Die Suspension wird weitere 4 Stunden bei 50°C gehalten. Nach 24 Std. bei RT werden langsam unter Rühren 20 ml gesättigte NaCl-Lösung zugegeben, wobei Klumpen ausfallen, die unter weiterer Methanolzugabe zum Teil löslich werden. Es wird ultrafiltriert bis das Permeat NaCl-frei ist (anfangs MeOH/Wassergemisch später Wasser). Das Retentat wird gefriergetrocknet.

10

15

Auswaage = 1,8 g

## Beispiel 7



5

21 g Phosphorpentachlorid werden unter Stickstoff in 200 ml Dichlormethan bei -30°C vorgelegt. Es werden 25 g Dimethylaminhydrochlorid bei -20°C zugegeben.

10

Nach 15 Minuten werden 83 ml Triethylamin bei -30°C unter guter Kühlung zugetropft. Nach dem Zutropfen läßt man auf Zimmertemperatur kommen. Eine Stunde wird bei Raumtemperatur weitergerührt. Dann wird eine Lösung von 19 g Dodecylamin und 33 ml Triethylamin in 50 ml Dichlormethan zugetropft und 2 Stunden gekocht. Nach dem Abkühlen werden 140 g 60%ige KOH zugetropft.

15

Danach wird 15 Minuten gerührt. Anschließend wird die organische Phase abgetrennt. Die organische Phase wird eingengt und mit Hexan verrührt. Der Überstand wird eingengt und destilliert.

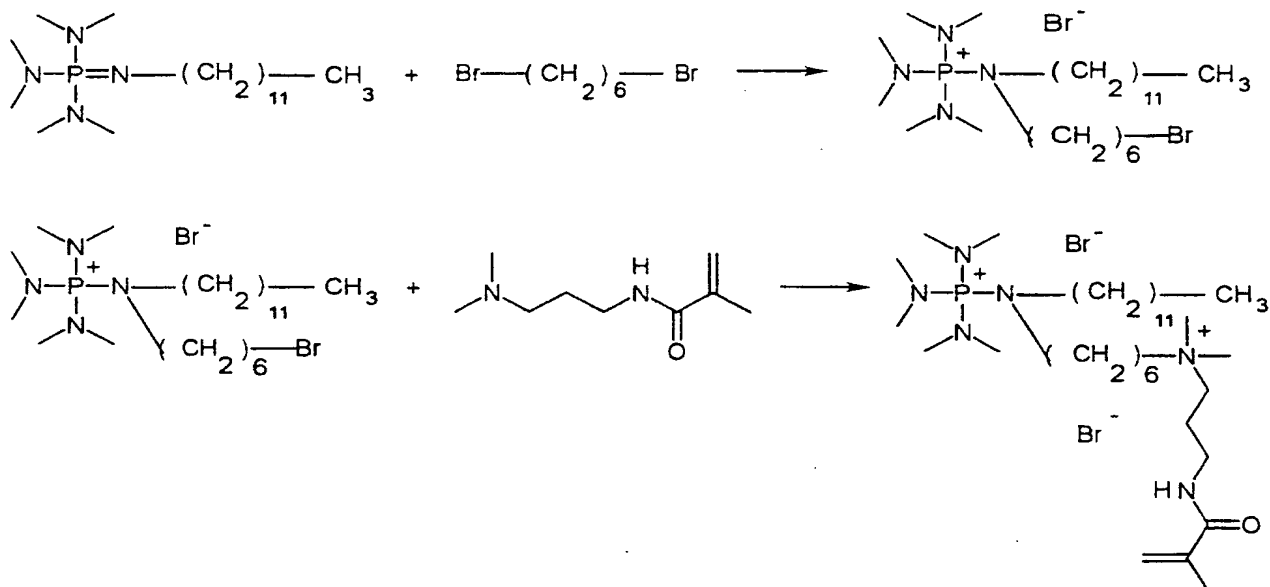
Kp: 152-160 °C bei 0,05mm.

20

Ausbeute 31,1 g

## Beispiel 8

5



10 34,6 g Iminophosphoran aus Beispiel 7 und 122 g Dibromhexan werden bei 0°C zusammengegeben und dann 4 Stunden bei 10°C gerührt. Anschließend wird noch 5 Stunden bei 26°C gerührt. Der Überschuß von Dibromhexan wird nach 24 Std. abdestilliert und der Rückstand 3x mit Hexan ausgerührt. Die Hexanphasen werden verworfen. Der Rückstand wird an der Ölpumpe getrocknet.

15

Auswaage 61,3 g.

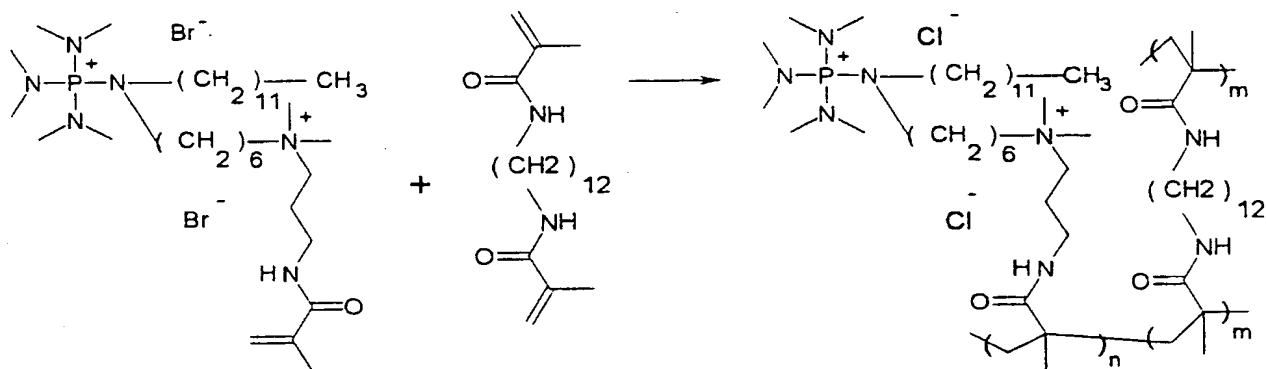
Die 61,3 g Rückstand werden mit 0,5 g Hydrochinon und 27,3 g N-[3-(Dimethylamino)propyl]-methacrylamid in 20 ml Acetonitril gerührt. Nach 4 Tagen bei Raumtemperatur wird 18 Std. auf 30-35°C erwärmt. Nach dem Einengen wird der Rückstand in Diisopropylether eingerührt. Der kristalline Niederschlag wird abgesaugt und mit Diisopropyläther gewaschen. Anschließend wird er aus Aceton umkristallisiert.

25 Auswaage 44,3 g = 58,2 %

$^1\text{H-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 5,6 und 6,0 (2s, 2H, olefin.H), 3,6-3,8 (m, 4H,  $\text{NCH}_2$ ), 3,4-3,6 (m, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 3,3 (s, 6H,  $\text{NCH}_3$ ), 2,9-3,1 (d, 18H,  $\text{NCH}_3$ ), 2,0 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,8-2,2 (ms, 30H,  $\text{CH}_2$ ), 0,9 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

5

## Beispiel 9



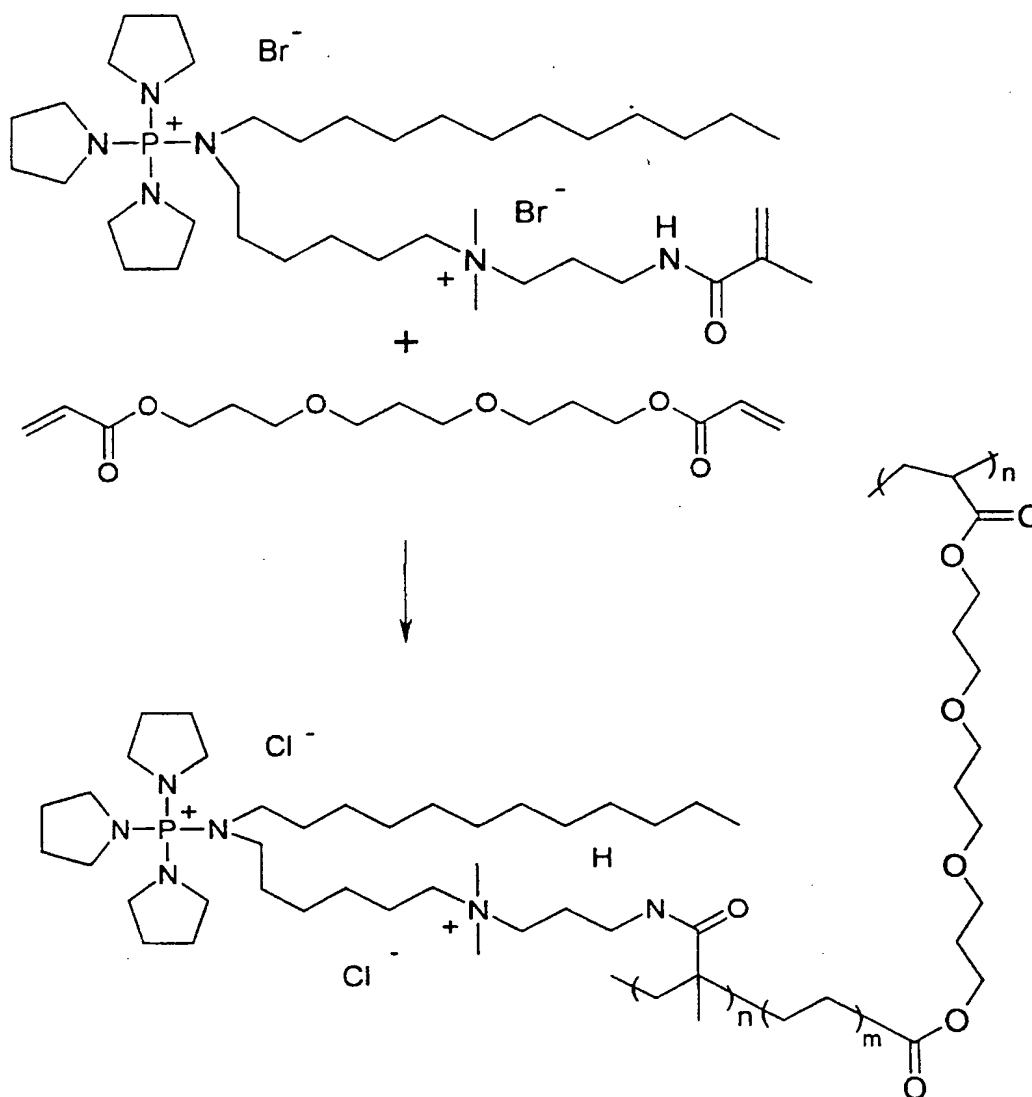
10

Es werden 2 g olefinisches Phosphoniumsalz aus Beispiel 8 und 0,4 g Bisacrylamid in 10 ml Wasser und 15 ml Methanol gelöst. Nach Durchleiten von Stickstoff wird auf ca. 50°C geheizt und es werden 50 mg 2,2'-Azobis[2(2-imidazolin-2-yl)propan]dihydrochlorid zugegeben. Nach 1 Stunde werden nochmals 50 mg Starter zugegeben und es wird weitere 2 Stunden bei 70°C gerührt. Dann werden nochmals 100 mg Starter zugegeben und weitere 3 Stunden bei 70°C gerührt. Dann werden 50 ml gesättigte Kochsalzlösung zugegeben. Es wird anschließend ultrafiltriert bis das Permeat NaCl-frei ist (anfangs MeOH/Wassergemisch später Wasser). Das Retentat wird gefriergetrocknet.

25

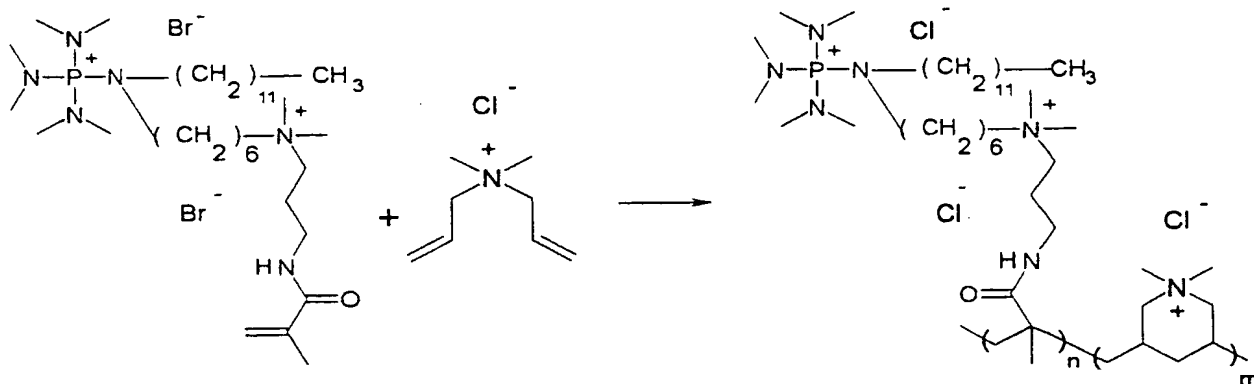
Auswaage = 1,4 g

## Beispiel 10A



- 5 2 g olefinisches Phosphoniumsalz aus Beispiel 10 C werden in 25 ml Wasser gelöst und mit 500 mg Tripropylglycoldiacrylat versetzt. Nach Durchleiten von Stickstoff wird auf ca. 60°C geheizt und 100 mg 2,2'-Azobis[2(2-imidazolin-2-yl)propan]dihydrochlorid zugegeben. Nach 30 Minuten fällt Polymer aus. Nach 30 Minuten werden nochmals 100 mg Starter zugegeben und der Ansatz mit dem
- 10 Ultrarührer durchgerührt. Die Suspension wird weitere 4 Stunden bei 60°C gerührt. Es wird langsam unter Rühren 20 ml ges. NaCl-Lösung zugegeben, wobei zäher Niederschlag ausfällt, der bei Methanolzugabe gelöst wird. Es wird ultrafiltriert bis das Permeat frei von NaCl ist (anfangs MeOH/Wassergemisch später Wasser). Das Retentat wird gefriergetrocknet.
- 15 Auswaage = 2,1 g

## Beispiel 10 B



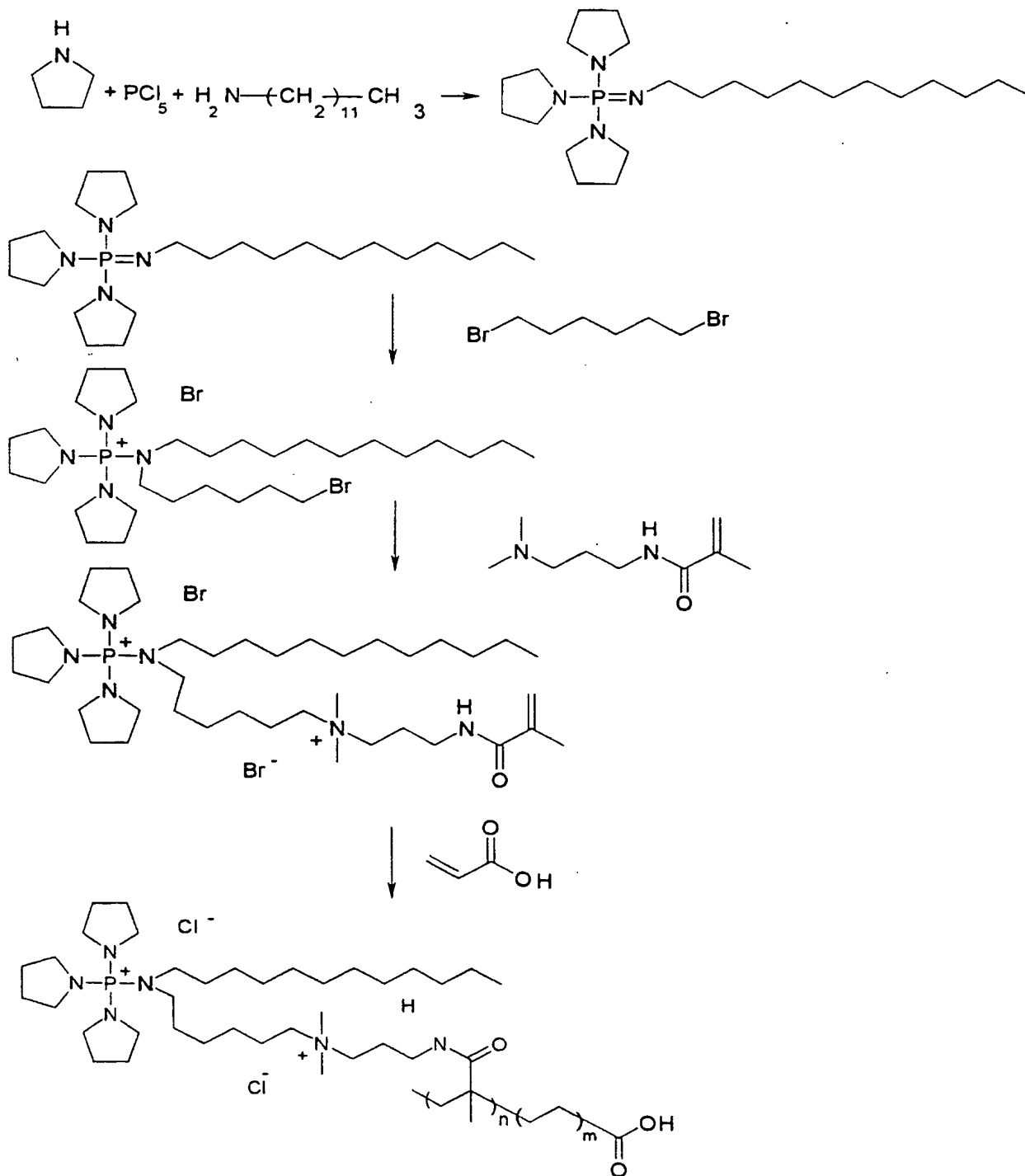
5

Es werden 2 g olefinisches Phosphoniumsalz aus Beispiel 8 und 0,37 ml 60%ige  
 10 wäßrige Diallyldimethylammoniumchloridlösung in 5 ml Wasser gelöst. Nach  
 Durchleiten von Stickstoff wird auf ca. 60°C geheizt und 50 mg 2,2'-Azobis[2(2-  
 imidazolin-2-yl)propan]dihydrochlorid zugegeben. Nach 20 Minuten wird die klare  
 Lösung dickflüssig und nach weiteren 30 Minuten fest. Nach 30 Minuten werden  
 nochmals 50 mg Starter und 10 ml Wasser zugegeben und es wird mit dem  
 15 Ultrarührer durchgerührt. Die Suspension ist gut rührbar und wird weitere 4 Stunden  
 bei 60°C gehalten. Danach werden langsam unter Rühren 20 ml ges. NaCl-Lösung  
 zugegeben, wobei Klumpen ausfallen, die unter weiterer Methanolzugabe wieder in  
 Lösung gehen. Es wird ultrafiltriert bis das Permeat NaCl-frei ist (anfangs  
 MeOH/Wassergemisch später Wasser). Das Retentat wird gefriergetrocknet.

20

Auswaage = 1,5 g

## Beispiel 10 C



31,2 g Phosphorpentachlorid werden unter Stickstoff in 500 ml Dichlormethan bei - 30°C vorgelegt. Eine Mischung aus 63 ml Pyrrolidin und 102 ml Triethylamin wird bei



-30°C unter guter Kühlung zugetropft. Nach dem Zutropfen läßt man auf Zimmertemperatur kommen. Eine Stunde wird bei Raumtemperatur und kurz bei Rückfluß weitergerührt. Dann wird eine Lösung von 27,9 g Dodecylamin in 60 ml Dichlormethan zugetropft und 4 Stunden gekocht. Nach dem Abkühlen wird eine Lösung von 125 g KOH (85%ig) in 85 ml Wasser zugetropft. Danach wird 15 Minuten gerührt. Anschließend wird die organische Phase abgetrennt. Die organische Phase wird eingeeengt und destilliert.

Kp: 190-200 °C bei 0,02mm.

Ausbeute 41 g = 64 %

41 g Iminophosphoran und 73,2 g Dibromhexan werden bei 0°C zusammengegeben und dann 1 Stunde bei 10°C gerührt. Anschließend wird noch 30 Stunden bei RT gerührt. Der Überschuß von Dibromhexan wird abdestilliert und der Rückstand 2x mit Hexan ausgerührt. Die Hexanphasen werden verworfen. Der Rückstand wird an der Ölpumpe getrocknet.

Auswaage 63 g.

Die 63 g Rückstand werden mit 0,3 g Hydrochinon und 24 g N-[3-(Dimethylamino)propyl]-methacrylamid in 50 ml Acetonitril 8 Stunden bei 40-50°C gerührt und 60 Std. stehen gelassen. Nach dem Einengen wird der Rückstand in Methyl-tert.-Butylether eingerührt. Der kristalline Niederschlag wird abgesaugt und mit Methyl-tert.-Butylether gewaschen. Anschließend wird er aus Aceton umkristallisiert.

Auswaage 39,5 g = 50,1 %

0,7 g Phosphoniumsalz und 0,13 g Acrylsäure werden in 5 ml Wasser gelöst. Nach Durchleiten von Stickstoff wird auf ca. 60°C geheizt und 50 mg 2,2'-Azobis[2(2-imidazolin-2-yl)propan]dihydrochlorid zugegeben. Nach 15 Minuten fällt Polymer aus. Es werden nochmals 50 mg Starter und 5 ml Wasser zugegeben und der Ansatz mit

dem Ultrarührer durchgerührt. Die Suspension wird weitere 4 Stunden bei 60°C gerührt. Es wird langsam unter Rühren 10 ml ges. NaCl-Lösung zugegeben, wobei ein Klumpen ausfällt, der bei Methanolzugabe in Lösung geht. Es wird ultrafiltriert, bis das Permeat NaCl-frei ist (anfangs MeOH/Wassergemisch später Wasser). Das

5 Retentat wird gefriergetrocknet.

Auswaage = 0,7 g

10

**Gallensäureadsorption****Versuchsbedingungen****1:Herstellung der Salz-Lösung**

5	a) Stammlösung:	NaCl	160 g
		KCl	4 g
		Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> , 2H <sub>2</sub> O	28 g
		KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	4 g
		auf 1 l H <sub>2</sub> O	

## 10      b) Gebrauchslösung - Standard

Die Stammlösung wird 1:20 mit Wasser verdünnt und die Gallensäuresalze werden hinzugefügt.

Gallensäuresalze: 8 mmol/l

Na-Glycocholat/Na-Taurocholat = 2/1

15	Na-Glycocholat (bCA)	2,60 g/l	5,33 mmol/l
	Na-Taurocholat (TCA)	1,43 g/l	2,67 mmol/l
	NaCl	8,00 g/l	137 mmol/l
	KCl	0,20 g/l	2,7 mmol/l
	Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> , 2H <sub>2</sub> O	1,40 g/l	8,0 mmol/l
20	KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	0,20 g/l	1,45 mmol/l

**2:Adsorption**

Die Polymerprobe wird gewogen und die Standardlösung zugegeben, so daß man eine Konzentration von 5 mg Polymer/ml Standard hat.

25      (10 mg/2ml)

Die Lösungen werden 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Danach werden die Lösungen filtriert (0,2 µm)

Vergleich: Colestyramin

Der pH-Wert vom Filtrat wird überprüft.

**3:HPLC-Messung**

Säule: RP 18 Licrospher 5µm (250 x 4 mm)

Eluent: 900 ml Acetonitril

1100 ml H<sub>2</sub>O

5 6,8 g Tetrabutylammoniumhydrogensulfat

Durchfluß: 1 ml/min

Detektion: 210 nm

Injektionsvolumen: 5µl

Retentionszeit: GCA 4 min

10 TCA 5 min

Standard und Proben werden 3 mal eingespritzt.

**4:Berechnung**

$$15 \quad \text{Ads\%} = \frac{\text{Fläche Standard} - \text{Fläche Probe}}{\text{Fläche Standard}} * 100$$

## Gallensäuredesorption Versuchsbedingungen

### 1:Gebrauchslösungen

5 a: Standardlösung: wie bei der Adsorptionsbestimmung

b: Salzlösung: Standardlösung ohne Gallensäuren

	NaCl	8,00 g/l	137,00 mmol/l
	KCl	0,20 g/l	2,70 mmol/l
	Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> , 2H <sub>2</sub> O	1,40 g/l	8,00 mmol/l
10	KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	0,20 g/l	1,45 mmol/l

### 2:Durchführung

Die Polymerprobe wird gewogen und die Standardlösung zugegeben, so daß man eine Konzentration von 5 mg Probe/ml Standardlösung hat. (50 mg/10ml).

15 Diese Lösung wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Danach wird sie filtriert über Membranfiltration (0,45µm).

A: Filtrat: Adsorptionbestimmung

B: Filterkuchen

Filter mit Filterkuchen in ein Glasgefäß geben.

20 Gleiche Volumina Salzlösung wie Standardlösung zugeben.

2 Stunden bei Raumtemperatur rühren.

Danach filtrieren über Membranfiltration.

a: Filtrat: Desorptionbestimmung

b: Filterkuchen: Vorgang wiederholen wie B.

25 Manche Polymerproben lassen sich schwer filtrieren oder kleben an der Wand.

In diesem Fall wird die Lösung bei 4500 U/min zentrifugiert anstatt filtriert.

**3: Gallensäurebestimmung**

GCA und TCA Nachweis über HPLC Messung  
(siehe Adsorptionsbestimmung)

**5 4: Adsorption**

$$\text{Ads\%} = \frac{\text{Fläche Standard} - \text{Fläche Filtrat A}}{\text{Fläche Standard}} \cdot 100$$

**10 5: Desorption**

$$\text{Des\%} = \frac{\text{Fläche a} \cdot 100}{\text{Fläche Standard} - \text{Fläche Filtrat A}}$$

15

Bei diesen Messungen ergaben sich folgende Werte:

Verbindung aus Beispiel	Adsorption GCA	Adsorption TCA	Desorption GCA	Desorption TCA
1	79%	91%	20%	9%
2d	72%	87%	30%	14%

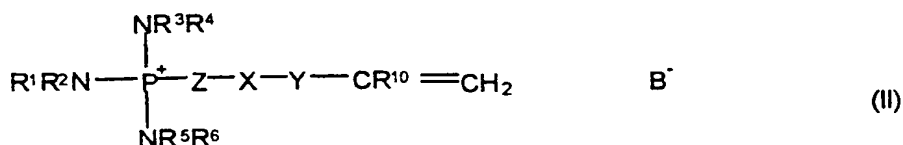
GCA: Glykocholsäure

20 TCA: Taurocholsäure

## Patentansprüche

1. Verwendung von Copolymeren aus den monomeren Grundbausteinen A1, A2 und A3, deren Menge insgesamt 100 Gew.-% ergibt

a1: 5 bis 97 Gew.-% monofunktionellen Grundbausteinen A1 der allgemeinen Formel (II)



in der

R<sup>1</sup> bis R<sup>6</sup>

unabhängig voneinander Wasserstoff, C<sub>1-12</sub>-Alkyl, C<sub>2-12</sub>-Alkenyl, C<sub>4-8</sub>-Cycloalkyl, C<sub>6-12</sub>-Aryl, C<sub>7-13</sub>-Aralkyl, oder R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> unabhängig voneinander zusammen C<sub>3-7</sub>-Alkylen, das durch -O-, -NH- oder -N(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)- unterbrochen sein kann,

Z

NH, N(C<sub>1-20</sub>-Alkyl), CH<sub>2</sub> oder CH(C<sub>1-20</sub>-Alkyl),

X

geradkettiges oder verzweigtes C<sub>1-30</sub>-Alkylen, bei dem ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Halogen ersetzt sein können, das durch 1 bis 3 nicht unmittelbar benachbarte

38

Reste -O-, -S-, -COO-, -O-CO-, -NH-, -NR<sup>7</sup>-, -NH-CO-, -NR<sup>7</sup>-CO-, -CO-NR<sup>7</sup>-, -CO-NH-, -NH-CO-NH-, -O-CO-NH-, -NH-CO-O-, -N<sup>+</sup>R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>- B<sup>-</sup>, -P<sup>+</sup>R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>R<sup>9</sup>R<sup>9a</sup>- B<sup>-</sup> mit R<sup>7</sup> bis R<sup>9a</sup> unabhängig voneinander C<sub>1-6</sub>-Alkyl, -C≡C- oder -CH=CH-, Phenylen, Cyclohexylen, Cyclopentylen, die substituiert sein können, unterbrochen sein kann,  
 B<sup>-</sup> das Anion einer Säure,

-Y- eine Einfachbindung, -O-, -COO-, -O-CO-, -NH-CO-, -CO-NR<sup>7</sup>-, -CO-NH-, -NR<sup>7</sup>-CO-, -NH-CO-NH-, -O-CO-NH-, -NH-, -NR<sup>7</sup>- mit R<sup>7</sup> C<sub>1-6</sub>-Alkyl oder Phenylen, Cyclohexylen, Cyclopentylen, die substituiert sein können,  
 R<sup>10</sup> Wasserstoff oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl bedeuten,

a2: 0 bis 95 Gew.-% difunktionellen Grundbausteinen A2 der allgemeinen Formel (VII)



in der

R<sup>11</sup> Wasserstoff oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl,

E eine Einfachbindung, -O-, -COO-, -O-CO-, -NH-CO-, -NR<sup>7</sup>-CO-, -NH-CO-NH-, -O-CO-NH-, -NH-, -NR<sup>7</sup>- mit R<sup>7</sup> C<sub>1-6</sub>-Alkyl, oder Phenylen, Cyclohexylen, Cyclopentylen, die substituiert sein können,

G geradkettiges oder verzweigtes C<sub>1-30</sub>-Alkylen, bei dem ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Halogen ersetzt sein können, das durch 1 bis 3 nicht unmittelbar benachbarte Reste -O-, -S-, -COO-, -O-CO-, -NH-, -NR<sup>7</sup>-, -NH-CO-, -NR<sup>7</sup>-CO-, -NH-CO-NH-, -O-CO-NH-, -NH-CO-O-, -N<sup>+</sup>R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>- B<sup>-</sup>, -P<sup>+</sup>R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>R<sup>9</sup>R<sup>9a</sup>- B<sup>-</sup> mit R<sup>7</sup> bis R<sup>9a</sup> unabhängig voneinander C<sub>1-6</sub>-Alkyl, -C≡C- oder -



CH=CH-, Phenylen, Cyclohexylen, Cyclopentylen, die substituiert sein können, unterbrochen sein kann, bedeuten, und

a3: 0 bis 92 Gew.-% von einem oder mehreren copolymerisierbaren Grundbausteinen A3 zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen.

2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Copolymer eines oder mehrere der folgenden Merkmale aufweist:

-  $R^1$  bis  $R^6$  sind unabhängig voneinander  $C_{1-6}$ -Alkylreste;

- Z ist  $N(C_{1-20}\text{-Alkyl})$  oder  $NH$ ;

- X ist  $C_{1-20}$ -Alkylen, das durch 1 bis 3 der Reste  $-NH-$ ,  $-N^+R^7R^8-B^-$  mit  $R^7$  und  $R^8$  unabhängig voneinander  $C_{1-4}$ -Alkyl unterbrochen ist;

-  $B^-$  ist Halogenid;

- das Polymer ist unter physiologischen Bedingungen schwer oder nicht wasserlöslich.

3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß im Copolymer Grundbaustein A2 eines oder mehrere der folgenden Merkmale aufweist:

-  $R^{11}$  ist Methyl;

-  $CR^{11}-E$  ist  $CR^{11}-CO-NH$  oder  $CR^{11}-COO-$ ;

- G ist  $C_{1-40}$ -Alkylen, das durch 2 nicht unmittelbar benachbarte Reste  $-N^+R^7R^8-B^-$  unterbrochen ist.

4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß im Copolymer Grundbaustein A1 eines oder mehrere der folgenden Merkmale aufweist:

- X ist  $(C_{1-20}\text{-Alkylen})\text{-N}^+\text{R}^7\text{R}^8\text{-(C}_{1-10}\text{-Alkylen)}$   $\text{B}^-$   
mit  $\text{R}^7 = \text{R}^8 = \text{Methyl oder Ethyl}$ ;

- Y ist  $\text{NH-CO}$  oder  $\text{O-CO}$ ;

- $\text{R}^{10}$  ist Methyl.

5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß im Copolymer  $\text{R}^{10}$  und  $\text{R}^{11}$  Methyl

X  $(C_{1-20}\text{-Alkylen})\text{-N}^+\text{R}^7\text{R}^8\text{-(C}_{1-10}\text{-Alkylen)}$   $\text{B}^-$ ,

G  $(C_{1-10}\text{-Alkylen})\text{-N}^+\text{R}^7\text{R}^8\text{-(C}_{1-20}\text{-Alkylen})\text{-N}^+\text{R}^7\text{R}^8\text{-(C}_{1-10}\text{-Alkylen)}$   
 $2\text{B}^-$ ,

Y  $\text{NH-CO}$  und oder  $\text{O-CO}$ ;

$\text{CR}^{11}\text{-E}$   $\text{CR}^{11}\text{-CO-NH}$  oder  $\text{CR}^{11}\text{-COO-}$  bedeuten.

6. Verwendung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß im Copolymer  $\text{C}_{1-20}\text{-Alkylen}$  lineares  $\text{C}_4\text{C}_{12}\text{-Alkylen}$  und  $\text{C}_{1-10}\text{-Alkylen}$  lineares  $\text{C}_3\text{-Alkylen}$  ist und  $\text{R}^7$  und  $\text{R}^8$  Methyl bedeuten.

7. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend Copolymere, wie sie in einem der Ansprüche 1 bis 6 definiert sind, neben üblichen Trägerstoffen, Hilfsmitteln und/oder Zusatzstoffen.

8. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß ein Copolymer, wie es in einem der Ansprüche 1 bis 6 definiert ist, durch radikalische, anionische oder kationische Polymerisation der Grundbausteine A1, A2 und gegebenenfalls A3 hergestellt wird und das Copolymer mit den Trägerstoffen, Hilfsmitteln und/oder Zusatzstoffen konfektioniert wird.

9. Verwendung von Copolymeren, wie sie in einem der Ansprüche 1 bis 6 definiert sind, zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Entfernung von Gallensäuren aus dem enterohepatischen Kreislauf.
- 5 10. Verwendung von Copolymeren, wie sie in einem der Ansprüche 1 bis 6 definiert sind, zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Verminderung der Gallensäureresorption im gastrointestinalen Trakt.
- 10 11. Verwendung von Copolymeren, wie sie in einem der Ansprüche 1 bis 6 definiert sind, zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Behandlung von Hypercholesterinämie.
- 15 12. Verwendung von Copolymeren, wie sie in einem der Ansprüche 1 bis 6 definiert sind, zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Verminderung der Lipidresorption.
- 20 13. Verwendung von Copolymeren, wie sie in einem der Ansprüche 1 bis 6 definiert sind, zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Senkung des Serumcholesterinspiegels.
- 25 14. Verwendung von Copolymeren, wie sie in einem der Ansprüche 1 bis 6 definiert sind, zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Prävention arteriosklerotischer Erscheinungen.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/EP 98/06820A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER<sup>6</sup>:

IPC 6 A61K31/80

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 559 079 A (SYMPHAR SA) 8 September 1993 (08.09.93) See page 1, lines 1-4 and lines 30-35, and formula (I), page 21, lines 40-50, Claims 1 and 13 ---	1-14
Y	WO 97 02037 A (BENTZEN CRAIG LEIGH ;GUYON GELLIN YVES (CH); DIEP VINH VAN (CH); N) 23 January 1997 (23.01.97) See abstract, page 1, lines 1-12, page 4, formula (I), page 38, last abstract ---	1-14
A	US 5 427 777 A (ST PIERRE LEON E ET AL) 27 June 1995 (27.06.95) cited in the application See abstract, column 1, last abstract with column 2, lines 1-62	1-14



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

- \* Special categories of cited documents:
- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
25 February 1999 (25.02.99)Date of mailing of the international search report  
04/03/1999 (04.03.99)Name and mailing address of the ISA/  
European Patent Office  
Facsimile No.Authorized officer  
Stolner, A  
Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/06820

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0559079	A	08-09-1993	CH 683996 A	30-06-1994
			AT 156829 T	15-08-1997
			AU 3394793 A	09-09-1993
			CA 2091031 A	06-09-1993
			DE 69312984 D	18-09-1997
			DE 69312984 T	12-03-1998
			DK 559079 T	30-03-1998
			ES 2108772 T	01-01-1998
			FI 930974 A	06-09-1993
			GR 3025268 T	27-02-1998
			JP 6049083 A	22-02-1994
			NO 303783 B	31-08-1998
			NZ 247056 A	28-08-1995
			SG 43831 A	14-11-1997
			US 5424303 A	13-06-1995
			ZA 9301473 A	23-09-1993
WO 9702037	A	23-01-1997	AU 6418596 A	05-02-1997
			BG 102215 A	30-09-1998
			CA 2225391 A	23-01-1997
			CN 1193913 A	23-09-1998
			CZ 9704220 A	14-10-1998
			EP 0835116 A	15-04-1998
			NO 976128 A	10-02-1998
			PL 324341 A	25-05-1998
US 5427777	A	27-06-1995	SK 178397 A	03-06-1998
			CA 2063499 A,C	20-09-1993

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. J.ionales Aktenzeichen

PCT/EP 98/06820

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 A61K31/80

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP 0 559 079 A (SYMPHAR SA) 8. September 1993 *siehe Seite 1, Zeilen 1-4 und Zeilen 30-35, sowie Formel (I), Seite 21, Zeilen 40-50, Ansprüche 1 und 13*	1-14
Y	WO 97 02037 A (BENTZEN CRAIG LEIGH ; GUYON GELLIN YVES (CH); DIEP VINH VAN (CH); N) 23. Januar 1997 *siehe Zusammenfassung, Seite 1, Zeilen 1-12, Seite 4, Formel (I), Seite 38, letzter Absatz*	1-14
A	US 5 427 777 A (ST PIERRE LEON E ET AL) 27. Juni 1995 in der Anmeldung erwähnt *siehe Zusammenfassung, Spalte 1, letzter Absatz mit Spalte 2, Zeilen 1-62*	1-14



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

25. Februar 1999

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

04/03/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Stoltner, A

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/06820

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0559079 A	08-09-1993	CH 683996 A	30-06-1994
		AT 156829 T	15-08-1997
		AU 3394793 A	09-09-1993
		CA 2091031 A	06-09-1993
		DE 69312984 D	18-09-1997
		DE 69312984 T	12-03-1998
		DK 559079 T	30-03-1998
		ES 2108772 T	01-01-1998
		FI 930974 A	06-09-1993
		GR 3025268 T	27-02-1998
		JP 6049083 A	22-02-1994
		NO 303783 B	31-08-1998
		NZ 247056 A	28-08-1995
		SG 43831 A	14-11-1997
		US 5424303 A	13-06-1995
		ZA 9301473 A	23-09-1993
WO 9702037 A	23-01-1997	AU 6418596 A	05-02-1997
		BG 102215 A	30-09-1998
		CA 2225391 A	23-01-1997
		CN 1193913 A	23-09-1998
		CZ 9704220 A	14-10-1998
		EP 0835116 A	15-04-1998
		NO 976128 A	10-02-1998
		PL 324341 A	25-05-1998
		SK 178397 A	03-06-1998
US 5427777 A	27-06-1995	CA 2063499 A,C	20-09-1993



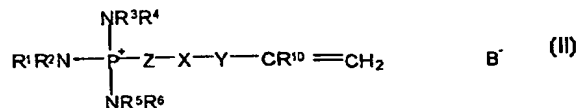
**PCT**  
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro  
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<b>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> :</b>  <b>A61K 31/80</b>	<b>A1</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:</b> <b>WO 99/22745</b>  <b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:</b> 14. Mai 1999 (14.05.99)
<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/EP98/06820 <b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 28. Oktober 1998 (28.10.98)  <b>(30) Prioritätsdaten:</b> 197 48 659.2      4. November 1997 (04.11.97)      DE  <b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> AVENTIS RESEARCH & TECHNOLOGIES GMBH & CO. KG [DE/DE]; D-65926 Frankfurt am Main (DE).  <b>(72) Erfinder; und</b> <b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):</b> LINKIES, Adolf, Heinz [DE/DE]; Textorstrasse 103, D-60596 Frankfurt am Main (DE). PASENOK, Sergej [UA/DE]; Am Flachsland 56, D- 65779 Kelkheim (DE).		<b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AU, BR, CA, CN, CZ, HU, JP, KR, MX, PL, RU, SK, TR, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  <b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen</i> <i>Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen</i> <i>eintreffen.</i>

**(54) Title:** CROSS-LINKED COPOLYMERS CONTAINING AMINOPHOSPHONIUM GROUPS FOR MEDICAL APPLICATIONS  
**(54) Bezeichnung:** AMINOPHOSPHONIUMGRUPPEN ENTHALTENDE VERNETZTE COPOLYMERE FÜR MEDIZINISCHE VERWENDUNGEN

**(57) Abstract**

The invention relates to copolymers used to produce pharmaceutical compositions, wherein said copolymers are made up of monomer base units A1, A2, A3 amounting to 100 wt. %, whereby a1: 5-97 wt. % is made up of monofunctional



unit A1 of general formula (II) where R<sup>1</sup>-R<sup>6</sup> mean independently of each other hydrogen, C<sub>1-12</sub>-alkyl, C<sub>2-12</sub>-alkenyl, C<sub>4-8</sub>-cycloalkyl, C<sub>6-12</sub>-aryl, or R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> and R<sup>6</sup> mean independently from each other and together C<sub>3-7</sub>-alkylene, which can be interrupted by -O-, -NH- or -N(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-, Z = NH, N(C<sub>1-20</sub>-alkyl), CH<sub>2</sub> or CH(C<sub>1-20</sub>-alkyl), X means straight chain or branched C<sub>1-30</sub>-alkylene, whereby one or several hydrogen atoms can be replaced by halogen which can be interrupted by 1-3 indirectly juxtaposed radicals -O-, -S-, -COO-, -O-CO-, -NH-, -NR<sup>7</sup>-, -NH-CO-, -NR<sup>7</sup>-CO-, -CO-NR<sup>7</sup>-, -CO-NH-, -NH-CO-NH-, -O-CO-NH-, -NH-CO-O-, -N<sup>+</sup>R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>-B<sup>-</sup>, -P<sup>+</sup>R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>R<sup>9</sup>R<sup>9a</sup>-B<sup>-</sup>, with R<sup>7</sup>-R<sup>9a</sup> independently from each other C<sub>1-6</sub>-alkyl, -CO-C- or -CH=CH-, phenylene, cyclohexylene, cyclopentylene, which can be substituted, B<sup>-</sup> represents the anion of an acid, -Y- is a single bond, -O-, -COO-, -O-CO-, -NH-CO-, -CO-NR<sup>7</sup>-, -CO-NH-, -NR<sup>7</sup>-CO-, -NH-CO-NH-, -O-CO-NH-, -NH-, NR<sup>7</sup>- with R<sup>7</sup> C<sub>1-16</sub>-alkyl or phenylene, cyclohexylene, cyclopentylene which can be substituted, R<sup>10</sup>= hydrogen or C<sub>1-4</sub>-alkyl; a2: 0-95 wt. % difunctional base units A2 with a structure similar to A1 and a3: 0-92 wt. % of one or several copolymerisable base units A3.



## (57) Zusammenfassung

Copolymere aus den monomeren Grundbausteinen A1, A2 und A3, deren Menge insgesamt 100 Gew.-% ergibt, a1: 5 bis 97 Gew.-% monofunktionellen Grundbausteinen A1 der allgemeinen Formel (II), in der R<sup>1</sup> bis R<sup>6</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff, C<sub>1-12</sub>-Alkyl, C<sub>2-12</sub>-Alkenyl, C<sub>4-8</sub>-Cycloalkyl, C<sub>6-12</sub>-Aryl, C<sub>7-13</sub>-Aralkyl, oder R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> unabhängig voneinander zusammen C<sub>3-7</sub>-Alkylen, das durch -O-, -NH- oder -N(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)- unterbrochen sein kann, Z NH, N(C<sub>1-20</sub>-Alkyl), CH<sub>2</sub> oder CH(C<sub>1-20</sub>-Alkyl), X geradkettiges oder verzweigtes C<sub>1-30</sub>-Alkylen, bei dem ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Halogen ersetzt sein können, das durch 1 bis 3 nicht unmittelbar benachbarte Reste -O-, -S-, -COO-, -O-CO-, -NH-, -NR<sup>7</sup>-, -NH-CO-, -NR<sup>7</sup>-CO-, -CO-NR<sup>7</sup>-, -CO-NH-, -NH-CO-NH-, -O-CO-NH-, -NH-CO-O-, -N<sup>+</sup>R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>-B<sup>-</sup>, -P<sup>+</sup>R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>R<sup>9</sup>R<sup>9a</sup>-B<sup>-</sup> mit R<sup>7</sup> bis R<sup>9a</sup> unabhängig voneinander C<sub>1-6</sub>-Alkyl, -C≡C- oder -CH=CH-, Phenylen, Cyclohexylen, Cyclopentyle, die substituiert sein können, unterbrochen sein kann, B<sup>-</sup> das Anion einer Säure, -Y- eine Einfachbindung, -O-, -COO-, -O-CO-, -NH-CO-, -CO-NR<sup>7</sup>-, -CO-NH-, -NR<sup>7</sup>-CO-, -NH-CO-NH-, -O-CO-NH-, -NH-, -NR<sup>7</sup>- mit R<sup>7</sup> C<sub>1-16</sub>-Alkyl oder Phenylen, Cyclohexylen, Cyclopentyle, die substituiert sein können, R<sup>10</sup> Wasserstoff oder C<sup>1-4</sup>-Alkyl bedeuten, a2: 0 bis 95 Gew.-% difunktionellen Grundbausteinen A2 mit ähnlichem Aufbau wie A1 und a3: 0 bis 92 Gew.-% von einem oder mehreren copolymerisierbaren Grundbausteinen A3 werden zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen verwendet.

## LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**